Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn.
(Direktor: Professor Dr. P. Martini)

# Methodologische Kritik der therapeutischen Arbeiten bei Angina Pectoris.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt am 8. Februar 1936

von
**Morris Schwartz**
aus
**New York**

DRUCKEREI JOSEPH KROTH, BONN, BREITESTR. 13

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Bonn.

Referent:
Prof. Dr. P. Martini

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet.

## Methodologische Kritik der therapeutischen Arbeiten bei Angina Pectoris.

Es gibt keine Übereinstimmung in der Behandlung der Angina Pectoris. Unkontrollierte und isolierte Beobachtungen haben zu oft die allgemeine Meinung geleitet, da ein methodologischer Versuch zum gegenseitigen Vergleich der Werte der empfohlenen Mittel außer bei Nitroglyzerin kaum stattgefunden hat. Nicht ein Heilmittel hat eine größere Bedeutung erlangen können. Die älteren Schriften haben auch dadurch an Wert verloren, daß des öfteren Verwechslungen des Krankheitsbildes zwischen Angina Pectoris und Coronarthrombose zustande kamen. Heute kennen wir das Krankheitsbild der Angina Pectoris besser und können die Diagnose auch manchmal durch objektive Untersuchungen, wie das Elektrokardiogramm unterstützen. Dennoch gehen nach wie vor die Meinungen über die Wirksamkeit der vielen Mittel, die für Angina Pectoris empfohlen werden, noch weit auseinander.

Bevor ich an die Betrachtung der Behandlung der Angina Pectoris herangehe, möchte ich zuerst die modernen Theorien der Ursachen und der Entstehungsarten der Angina Pectoris betrachten. Nur dann können wir die verschiedenen therapeutischen Mittel anwenden, wenn wir die pathologischen Veränderungen und die auslösenden Momente kennen, die zu einer Krankheit führen.

Clifford Allbutt, Vaguez, Wenkebach und Schmidt betrachten den anginösen Anfall als eine Aortalgie (Dehnungstheorie von Wenkebach) eine paroximale Dehnung von Arterienabschnitten (1).

Mackenzie erklärt die Angina Pectoris durch eine sich der Asystolie (Erschöpfung) nähernde Insuffizienz des Myocards (1).

Pulley (2) kommt auf Grund der Untersuchung von Head und Mackenzie zu dem Schluß, daß bei der Erschöpfung der Kontraktilität des Herzens eine Dehnung auftritt; dadurch werden von einem noch nicht beschriebenen System von Nervenfasern Reize zu den Zentren im Gehirn und im Rückenmark geleitet, die eine Schmerzempfindung vermitteln. Da die inneren Organe selbst nicht empfindlich sind, bedeutet das Auftreten solcher Schmerzen eine Warnung; es ist als ein Schutzreflex aufzufassen.

Potain und Huchard (1) vertreten die Hypothese, daß eine Coronarsklerose die notwendige Vorbedingung einer Angina pect. sei. Das steht jedoch in Widerspruch zu dem Vorkommen von Fällen von Angina Pectoris ohne Koronarsklerose.

Schretzenmayr (3) faßt in seiner Theorie der Schmerzentstehung den Schmerz als Folge einer Blutleere des betroffenen Organs auf; infolge der Ischämie auftretende chemische Substanzen seien für die Reizung sensibler Nerven verantwortlich zu machen.

Danielopolu (1) deutet das anginöse Syndrom als Zeichen einer Ermüdung des Myocards, zurückzuführen auf eine Intoxikation der sensiblen und motorischen Elemente desselben. Die Intoxikation ist ihrerseits den durch diese Ermüdung erzeugten Stoffen zuzuschreiben. Dieser Zustand ist das Resultat einer momentanen Insuffizienz in der Blutversorgung des Myocards und wird durch eine Reihe vegetativer Reflexe erhalten, die unter dem Ausdruck „pressorische Reflexe" gruppiert werden. Bei der Entstehung einer exzessiven Insuffizienz der Blutversorgung des Myocards sind zweierlei Faktoren in Betracht zu ziehen — die praedisponierenden und die determinierenden Faktoren.

### A. Praedisponierende Faktoren.

1. Koronarsklerose-Obliteration der Koronararterien führt zur Entwicklung von Koronaranastomosen im Blutkreislauf, welche eine genügende Blutversorgung zu sichern vermögen. Die Blutversorgung wird in zweiter Linie durch die Thebesischen Venen gesichert. Nur in jenen Fällen, wo die zwei Faktoren für eine genügende Versorgung nicht ausreichen, kann die Veränderung der Koronargefäße zum beherrschenden Faktor in der Erzeugung des anginösen Anfalls werden.

2. Die Aplasie der Koronargefäße oder doch eine fehlerhafte Entwicklung derselben; so ist es möglich, daß manche Fälle von Angina Pectoris auch ohne Koronarsklerose zustande kommen können.

3. Veränderungen der Aorta, welche ihren Sitz an der Mündung der Koronararterien haben und diese so verengen; auch wird durch die Veränderungen der Aortenwand selbst im Sinne einer verringerten Elastizität bzw. eines erhöhten Elastizitätsmoduls das freie Spiel der Aortenöffnung während der Diastole erschwert, was zu einer Insuffizienz in der Blutversorgung des Myocards führt. Schließlich kann die Veränderung der Aorta den Ausgangspunkt von Reflexen bilden, welche eine allgemeine Vasokonstriktion und vielleicht auch eine Vasokonstriktion der Koronargefäße verursachen.

4. Einen vierten Faktor der Veranlagung bilden die Veränderungen des Plexus Cardiacus und der Aortenwand. Ausgedehnte

intra- und perineuritische Infiltration, Infiltration der kleinen, auf dem Plexus Cardiacus zerstreuten Ganglien, sowie Veränderungen der Nervenzellen dieser Ganglien wurden beobachtet.

5. Allgemeine Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems und des sensiblen Eingeweidesystems, welche zu verschiedenen, für die Erzeugung des anginösen Anfalles notwendigen kardiovasculären Reflexen praedisponieren.

**B. Determinierende Faktoren:**

1. Anstrengungen.
2. Blutdrucksteigerung.
3. Krämpfe in den Koronargefäßen (Thrombose-Embolie).
4. Erhöhung der Herztätigkeit und Verringerung der Blutversorgung des Myocards.
5. Seelische Erregungen.

Hans Kutschera-Aichbergen (80) berichtete über die pathologische Anatomie und Theorie der Angina Pectoris. Die pathologisch-anatomische Untersuchung vermag bei Fällen von Angina Pectoris zwar nicht die unmittelbare Ursache der Anfälle aufzuklären, sie zeigt aber, in welchem Milieu und unter welchen morphologischen Voraussetzungen Angina Pectoris entsteht. In den sklerotisch erkrankten Kranzarterien ist das Lumen durch die Anlagerung unelastischen, nicht kontraktilen Bindegewebes verengt, die Muskulatur ist stark überdehnt und atrophisch. Die Angina Pectoris ist bei Koronarsklerose so häufig, weil offenbar verengte, durch die Sklerose immobilisierte Koronararterien morphologisch besonders günstige Vorbedingungen für die Entstehung anginöser Anfälle bilden. Mit dieser Feststellung ist die Krampftheorie der Angina Pectoris kaum vereinbar, denn in dem Milieu der Koronarsklerose sind die morphologischen Vorbedingungen für die Entstehung von Krämpfen keineswegs besonders günstig, im Gegenteil sklerosierte Koronararterien können sich gar nicht kontrahieren, denn sie haben ihre Kontraktionsfähigkeit ganz und gar verloren. Wenn man dabei Gefäßspasmen als Ursache der anginösen Anfälle annehmen will, dann müssen diese Spasmen überall anders, nur nicht in sklerotischen Kranzarterien gesucht werden. Das häufige Vorkommen der Angina Pectoris gerade bei Koronarsklerose wäre dann allerdings ganz unverständlich. Überdehnungen der Kranzarterien entstehen dagegen in dem Milieu des Koronarkreislaufes sehr leicht und sind bei Angina Pectoris immer nachzuweisen. Schmerzen werden anscheinend nur von den plötzlich entstehenden Überdehnungen ausgelöst. Heubner (81) sagt, daß die Häufigkeit des Vorkommens von Gefäßspasmen bei Arteriosklerose es erwünscht macht, der Art ihrer wahrscheinlichen kausalen Verknüpfung am Experiment nachzugehen. Ein Beweis des kausalen Zusammenhanges wäre es, wenn sich im Experiment nachweisen ließe, daß sklerotische Gefäße auf

willkürliche Reize, die bei normalen Gefäßen keine Spasmen auslösen, mit einer Konstriktion reagieren. Voraussetzung für eine Verwendung dieser Methode ist es aber natürlich, daß die Koronargefäße des isolierten Herzens überhaupt noch reaktionsfähig sind. Untersuchungen an Tieren, die mit arterienschädlichen Stoffen vorbehandelt waren, haben noch keine Abweichung in der Empfindlichkeit der Koronargefäße erkennen lassen.

Rein faßt die Fälle von Angina Pectoris, die mit Gefäßspasmen einhergehen, als neurodynamische Durchblutungsstörungen des Koronarsystems (Koronarinsuffizienz) auf. In seinen mit exakter Methodik (Thermostromuhr) ausgeführten Untersuchungen, konnte er die überragende Bedeutung des Vagus für die Koronardurchblutung zeigen (80).

Experimentelle Untersuchungen zur Dehnungstheorie der Angina Pectoris und verwandter Gefäßleiden wurden von Schretzenmayr (81) ausgeführt. Zur Erklärung der Schmerzen bei den mit Schmerzanfällen umhergehenden Gefäßerkrankungen werden im wesentlichen zwei Theorien herangezogen. Während die Krampf- und Ischämietheorie den Schmerz als Folge einer Blutleere des betroffenen Organs auffaßt, sieht die Wenkebach'sche Schule die Ursache des Schmerzes in einer paroxysmalen Dehnung von Arterienabschnitten. Diese Dehnung wird durch den im Anfall gesteigerten Blutdruck hervorgerufen. Die Versuche wurden an Hunden und Katzen mit einer onkometrischen Methode ausgeführt, die die Weitenänderungen der uneröffneten, normal durchbluteten und im Gesamtverband des Kreislaufs verbleibenden großen Arterien direkt und fortlaufend zu bestimmen gestattet.

Eine plötzlich einsetzende Blutdrucksteigerung führt mit dem Anstieg des Wanddrucks eine Dehnung der großen Arterien — Nachahmung des Kreislaufmechanismus im Schmerzanfall — herbei. Dieselben Erscheinungen treten auch bei Adrealinjektionen ein.

Nitrite rufen eine Erweiterung der peripheren Gefäße hervor und führen dadurch den im Anfall erhöhten Blutdruck zur Norm zurück.

Kisch, Wien und Marichad (82) haben die Ursache der Angina Pectoris im Arbeitstest geprüft. Aus den bisherigen Ergebnissen der Versuche, bei bestehender Angina Pectoris-Bereitschaft willkürlich kardiale Schmerzanfälle zu produzieren, geht hervor, daß die Annahme berechtigt erscheint, eine mangelhafte Kapillarisierung des Myocards als eine Voraussetzung für das Zustandekommen des kardialen Schmerzausbruchs zu erachten; Ursachen, die bei Vorhandensein dieser Voraussetzung eine beträchtliche Verminderung der Herzschlagfolge herbeiführen, vermögen unter dem Obwalten besonderer Bedingungen, über deren Natur wir nicht Bescheid wissen, die Angina Pectoris-Bereitschaft zu einem Angina Pectoris-Anfall zu aktivieren; es bestehen Anhaltspunkte dafür,

daß hier das — oft in einer durchaus nicht entsprechenden körperlichen Anstrengung begründeten — Emporschnellen der Herzschlagfrequenz in einer Abwegigkeit der reflektrischen Kreislaufregulation wurzelt. Allem Anschein nach ist die Aktivität der Angina Pectoris auch an den Bestand einer ausreichenden Energiereserve des Herzmuskels gebunden. Die Ätiologie der Herzschmerzen bei der Angina Pectoris muß nach wie vor als unbekannt gelten. Durch die Bestimmung des jeweiligen Arbeitsschwellenwertes für den Herzschmerz, d. i. derjenigen Arbeitsgröße, die im einzelnen Falle zur experimentellen Auslösung eines kardialen Schmerzanfalles bei Angina Pectoris-Kranken erforderlich ist und durch die Anzahl der hierzu nötigen Wiederholungen einer Standardleistung (Aufsetzen aus der Horizontalen und Zurücklegen in die Ruhestellung) angegeben wird, läßt sich ein objektives Urteil über die prophylaktische bzw. therapeutische Wirksamkeit von Maßnahmen gewinnen, die zur Herabsetzung der Angina Pectoris-Bereitschaft herangezogen werden. Darin besteht die große praktische Bedeutung des bis zum kardialen Schmerzausbruch fortgeführten Arbeitstets der Angina Pectoris; ist der Arbeitsschwellenwert für den Herzschmerz bei verschiedenen Angina Pectoris-Kranken auch sehr verschieden hoch, so pflegt er unter vollkommen gleichen Versuchsbedingungen doch bei einem und demselben Angina Pectoris-Kranken ziemlich konstant zu sein, so daß ein markantes Hinauf- bzw. Herunterrücken des Arbeitsschwellenwertes für den Herzschmerz bei einem und demselben Angina Pectoris-Kranken als ein beachtlicher Hinweis auf eine Verringerung bzw. Verstärkung der Angina Pectoris-Bereitschaft angesehen werden darf. Die perlinguale Verabreichung von Nitroglyzerin und ebenso die intravenöse Injektion von Euphyllin erhöhen — wenigstens kurzfristig — den Arbeitsschwellenwert für den Herzschmerz in ganz eklatanter Weise, setzen also die Anfallsbereitschaft mächtig herab. Die Höhe des Arbeitsschwellenwertes für den Herzschmerz gestattet jedoch keinen Rückschluß auf die obwaltende Leistungsfähigkeit des Gesamtkreislaufes.

Lauber und Scholderer (83) haben die Beziehungen der Angina Pectoris zur peripherischen Durchblutung in Zusammenhang gebracht. Der typische Angina Pectoris-Anfall geht in der Regel mit ausstrahlenden Schmerzen in den linken Arm einher. Die Finger der linken Hand, mitunter der ganze linke Arm, erblassen im Anfall. Diese Beobachtungen sprechen für Beziehungen zwischen den Gefäßen des Herzens und der äußeren Haut, Beziehungen, die man als reflektorische auffaßt, wenn man auch den Reflexweg nicht sehen kann. Umgekehrt lassen sich Beziehungen von der äußeren Haut zu den Herzgefäßen zeigen. Kälteeinwirkungen auf die Haut können einen Angina Pectoris-Anfall auslösen. Lauber und Scholderer haben in Verwertung dieser Beziehungen zwischen Haut und Herzgefäßen heiße Teilbäder therapeutisch angewandt und konnten günstige Erfahrungen machen. Offenbar ist also in

diesen therapeutischen Versuchen der Nutzeffekt der heißen Teilbäder reflektorisch bedingt.

Dietrich (84) über Elektrokardiogramm und Koronardurchblutung. In seinen Versuchen nahm er bei Angina Pectoris-Kranken im Anfall, bei dem es ja zu einem Mißverhältnis zwischen der Versorgung und der Leistung des Herzens kommt, elektrokardiogramm auf.

Bei diesen waren Veränderungen der Nachschwankung und des Intervalls zwischen Initial- und Nachschwankung zu beobachten. In den Fällen stärkster Durchblutungsdrosselung oder in der Erstickung kommt es zu einem sehr hohen spitzen T, das oft in die Intervallschwankung hineinrückt oder von einem hohen R-T-Plateau abzweigt. Ein so hochgradiges Mißverhältnis zwischen Blutversorgung und Leistung führt rasch zum Versagen des Herzens. Die Veränderungen, die während der Angina Pectoris-Anfälle beobachtet wurden, beziehen sich ebenfalls fast ausschließlich auf die Nachschwankung und des Intervalls zwischen Initial- und Nachschwankung. Man hat das Auftreten eines hohen spitzen T, eines isoelektrischen T und auch eines negativen T in Ableitung 1 oder 2 beobachtet, und es waren auch Veränderungen des S-T Intervalls nachweisbar. Diese Veränderungen wurden im Tierversuch während eines Mißverhältnisses zwischen Durchblutung und Leistung bzw. Sauerstoffversorgung und Bedarf des Herzens beobachtet, das noch nicht so hochgradig ist, daß es die Funktion des Herzens wesentlich beeinträchtigt. Dietrich hielt es für wahrscheinlich, daß auch dem vorübergehenden Angina Pectoris-Anfall ein solches Leistung zugrunde liegt. Ein Teil dauernd bestehender ähnlicher Veränderungen der T-Zacke im menschlichen Elektrokardiogramm ist ebenfalls als Ausdruck eines solchen dauernd bestehenden Mißverhältnisses aufzufassen, das vorübergehend durch Koronargefäßerweiterung zu beseitigen ist.

Die Koronararterien bilden nach Kahn (85) den Hauptort des pathogenetischen Geschehens bei der Angina Pectoris, aber der Herzmuskel ist in der Beachtung zu kurz gekommen. Darin, daß bei Verengerung spastischer oder organischer Natur, das Herz ischämisch wird, sah vor allem auch Potain die Ursache des Schmerzes. Kahn brachte die Hypothese vor, daß die Muskeln erst in Schmerz und dann in Krampf geraten, wenn sie gezwungen sind, unter Ischämie zu arbeiten. Empfohlen wurde therapeutisch die Anwendung von Wismuth und Jod.

Hessen (86) bemerkt folgendes: seitdem psychisches Geschehen und funktionelle Falschbehandlung in ihrer überragenden Bedeutung als pathogene Faktoren immer mehr erkannt worden sind und seitdem der oft ganz langsame Übergang zunächst rein funktionell-spastischer Störungen in anatomisch faßbare Schädigung ein uns vertrauter Vorgang geworden ist, wirken sich diese Ergeb-

nisse allmählich auf das Gebiet der Angina Pectoris aus. Die Prognose der Angina Pectoris ist günstig, wie Edens es in den Worten ausdrückte: „Die Prognose der Angina Pectoris ist günstiger als ihr Ruf". So nötig Fernhaltung von Erregungen, Kummer, Sorgen und funktionell schädigender Gifte, wie Nikotin ist, so wenig ist die schematische Anwendung von körperlicher Ruhe am Platze. Hesse empfiehlt körperliche Bewegungen, Wanderungen, Golf — und wie er sagte — so paradox es klingen mag: Herz und Gefäße sind diejenigen Organe unseres Körpers, die körperliche Schonung nicht vertragen. Die Anstrengung darf ruhig einmal maximal sein.

Hofbauer (87) nimmt an, daß gesteigerte Inanspruchnahme der Zwerchfellmuskulatur eine allen diesen Ursachen gemeinsame Folge bildet, wie Drucksteigerung am Bauchraum, Aufregung und hastige Bewegung gehen alle mit gesetzmäßiger respiratorischer Verschiebung einher. Dieser viscerosensorische Reflex kann ebensogut durch eine organische Veränderung ausgelöst werden, wie durch eine Leistungsstörung, ebensogut durch Nervenreizung am Pericard, Myocard und Endocard, als am serösen Überzug des Zwerchfells oder des Magen-Darmkanals. In allen Fällen jedoch bildet die pathologisch gesteigerte Reizbarkeit des N. Phrenicus die Grundlage des Anfalls.

Zuezer hat auf ein Symptom aufmerksam gemacht, das auch zwischen den Anfällen regelmäßig vorhanden ist, nämlich das Bestehen einer Head'schen Zone und eines deutlichen Druckschmerzes im rechten und linken M. Pectoralis, etwa drei Querfinger medialwärts vom Schultergelenk. Vielleicht bildet übrigens diese Beobachtung, die auf einem viscerosensorischen Reflex beruht — wenn auch nicht im Mackenzie'schen Sinne — die Brücke, die Hofbauer sucht und ihn zu den Koronarspasmen zurückführen kann. Mit den besten anti-anginösen Behandlungsmethoden kann kein Erfolg oder jedenfalls kein Dauererfolg erzielt werden, wenn Organstörungen oder Erkrankungen neben der Angina vorhanden sind, welche die letztere unterhalten, d. h. die Krampfbereitschaft immer wieder wecken.

In der Behandlung der Angina Pectoris müssen die oben genannten Theorien im Auge behalten werden. Dann erst können bestimmte Pläne für die Wahl geeigneter Mittel aufgestellt werden.

Eine Kritik der verschiednen Arzneien zur Behandlung der Angina Pectoris birgt große Schwierigkeiten in sich. Da die Beurteilung der therapeutischen Effekte bei einer Krankheit, die mit fast ausschließlich subjektiven Beschwerden verbunden ist und abhängig ist von einer großen Reihe von äußeren Faktoren, wie Stimmungswechel, sekundären Krankheiten, klimatischen und psychischen Veränderungen, sehr schwer ist, muß man den nach Angaben der Autoren günstigen Wirkungen der Medikamente mit großer Skepsis gegenüberstehen. Nur dann, wenn die Untersuchungen unter genauer Beachtung bestimmter Gesetze durchgeführt wer-

den, kann die Prüfung größeren Wert erlangen. Martini (26) hat die Gesetze aufgestellt, die unbedingt berücksichtigt werden müssen, wenn **therapeutische Prüfungen von Medikamenten** kritisch verwertbar sein sollen: Eine **Gleichartigkeit** der zu vergleichenden Fälle und die **Ausschaltung von körperlichen und psychischen Mitursachen** muß erstrebt werden. Eine **genügend große Zahl** von Krankheitsfällen muß vorhanden sein. Die Grundlage einer therapeutischen Untersuchung ist immer der **Vergleich.** Bei Angina Pectoris, einer Krankheit, die sich über lange Zeit erstreckt, wird es immer der Krankheitsverlauf sein, auf Grund dessen ein Vergleich möglich wird. Als **Vergleichsgrundlage** dient stets die **Vorbeobachtungszeit,** sie ist deshalb auch immer unentbehrlich.

Bevor man an die therapeutische Beeinflussung der Angina Pectoris herangehen kann, muß man auch, daß die Hauptveränderungen in den Koronargefäßen liegen, einen Blick in die Physiologie der Koronardurchblutung werfen.

Otto Krayer (76) hat einige Momente, welche die Koronardurchblutung beeinflussen, hervorgehoben. Die Größe der Durchblutung eines Gefäßgebietes wird bestimmt vom Einflußdruck und vom Widerstand im Gefäßgebiet. Ersterer wird durch den arteriellen Druck geregelt. Der Widerstand im Koronargefäßgebiet wird beeinflußt durch folgende Faktoren:

1. Die Herzmuskelkontraktion,
2. den Säurereiz, welcher dilatatorisch auf die isolierten Koronargefäße wirkt und eine Erhöhung der Durchblutung verursacht,
3. durch den Säurestoffmangel, welcher auch einen dilatatorischen Effekt hat und sich besonders eindrucksvoll an einer Zunahme der Durchblutungsgröße der Koronargefäße zeigt,
4. durch Stoffwechseländerungen unbekannter Art,
5. durch die Veränderung der Volumleistung des Herzens und
6. durch nervöse Momente, wie Sympathikus- und Vaguswirkung.

Die Frage nach den verschiedenen Mechanismen, durch welche die Koronardurchblutung beeinflußt werden kann, wurde von H. Rein (77) untersucht. Da jede Herzleistungsänderung entweder mit Änderung des Minutenvolumens oder des Druckes oder auch beider einhergeht und außerdem durch veränderte Herzfrequenz mit oder ohne Schlagvolumens-Variation hervorgerufen werden kann, wären Bedingungen zur Untersuchung der Grundfrage:

1. Messung des Minutenvolumens,
2. Messung des arteriellen Druckes,
3. Kontrolle der Koronardurchblutung,
4. Kontrolle der Herzfrequenz.

Wird eine Leistungszunahme des Herzens durch reine Frequenzsteigerung hervorgerufen, so schluckt das Koronarsystem dabei verhältnismäßig sehr viel mehr Blut, als wenn dieselbe Mehrleistung durch Schlagvolumvergrößerung zustande kommt. Daß die Koronardurchblutung nicht, wie man aus den Experimenten am isolierten, von seiner Nervenversorgung (bes. vom N. Vagus) getrennten Organ oder am Herz Lungenpräparat annehmen möchte, dem arteriellen Blutdruck, sondern der Leistung des Herzens sich anpaßt, scheint genügsam belegt. Nach Versuchen von Rein pflegt bei Leistungsstörungen des Herzens eine Mehrdurchblutung der Herzgefäße schon nach verblüffend kurzer Latenzzeit einzutreten; da eine Drucksteigerung ganz fehlt, oder falls eine solche vorhanden ist, meist zeitlich später erfolgt und in keinem Verhältnis zur Mehrdurchblutung der Koronargefäße steht, ist der arterielle Druck als regulierender Faktor wohl auszuschließen.

Hochrein (78) konnte in experimentellen Untersuchungen des Blutstromes in den Koronararterien feststellen, daß die Koronardurchströmung nicht diastolisch, sondern systolisch erfolgt, und zwar ist sie abhängig von den Kreislaufverhältnissen, die durch die Systole geschaffen werden.

Bohnenkamp (100) kommt zu dem Schluß, daß die Koronardurchblutung nicht eine Folge der Größe der systolischen Arbeit, als vielmehr eine Folge der Häufigkeit des Herzschlages und vielleicht auch der Phasenlänge ist. Die Schlagfrequenz ist beherrschend und wird ihrerseits gesteuert vor allem von peripheren Einflüssen, besonders auch dem Nahrungsbedarf der Körperzelle.

Hering (79) konnte in seinen Untersuchungen über die Beziehungen der Blutdruckzügler zum Tonus der Koronararterien feststellen, daß der Blutdruck vermittelst der Blutdruckzügler den Tonus des Parasymphaticus und auch den Tonus der Koronararterien regelt. Dementsprechend steigt mit Zunahme des Blutdruckes der Konstriktorentonus der Kranzgefäße des Herzens, während er bei einer Blutdrucksenkung herabgesetzt wird. Damit ist aber nicht gesagt, daß dies bei jeder Blutdrucksteigerung bzw. Blutdrucksenkung zutrifft, denn es kommt sehr auf den Koeffizienten an, der die Änderung des Blutdruckes bewirkt.

### Prinzipien der Arzneisubstanzen bei Angina Pectoris.

Die gefäßerweiternden Mittel spielen eine große Rolle in der Behandlung der Angina Pectoris. Mit diesem Mittel kann eine Besserung der Durchblutung der Kranzgefäße erzeugt und die Ischämie des Herzens auf diese Weise behoben werden, die entweder durch einen Spasmus oder eine Sklerose der Koronargefäße oder auch durch beide bedingt ist.

Arzneisubstanzen, die für den akuten Anfall bestimmt sind, also schnellwirkende Mittel sein müssen, sind von größter Bedeu-

tung für die Linderung und Beseitigung von Schmerzen und für die Verhütung von bleibenden Muskelschädigungen (Myomalacien).

Die Behandlung des Intervalls durch Anwendung von Vorbeugungsmitteln darf daneben nicht vergessen werden.

Die Behandlung der Grundkrankheit muß auch berücksichtigt werden.

### Purinkörper.

An erster Stelle stehen in der medikamentösen Behandlung der Angina Pectoris gefäßerweiternde Mittel.

Askanazy (4) war der erste, der die Einführung der Purinkörper für die Behandlung der Angina Pectoris empfohlen hat. Diuretin (Theobromin natrium salicylat) wurde angewandt. Die Linderung des anginösen Anfalls, die er so erreichte, faßte er als eine gefäßerweiternde Wirkung auf und nicht als eine schmerzlindernde (durch die Salicylkomponente).

Im Jahre 1902 konnte Breuer (5) nach fünfjähriger Erfahrung die Beobachtung von Askanazy bestätigen und schrieb: „Ich möchte nicht verschweigen, daß ich seine Empfehlungen des Theobromin zur Behandlung des kardialen Asthmas und der Angina Pectoris für eine der segensreichsten therapeutischen Errungenschaften der letzten Jahrzehnte".

1925 hat Askanazy (6) von den Erfolgen seiner sechszehnjährigen Erfahrung mit Diuretin berichtet. Willius (7) bevorzugte Theobromin und konnte eine bedeutende Besserung in der Hälfte seiner Fälle feststellen.

Reitmann (8) beobachtet das Auftreten von Übelkeit nach Diuretin, aber eine Abnahme der Häufigkeit der Anfälle nach Calcium Diuretin. Durch Einfließen einer Purinkörper enthaltenden Speiseflüssigkeit in das Langendorff'sche Präparat unter konstantem Druck nach der Methode von Atzler und Frank ließ sich beweisen, daß eine direkte gefäßerweiternde Wirkung der Purinkörper auf die Kranzgefäße vorliegen muß (9).

Guggenheimer und Sassa (75) haben im Jahre 1923 die gefäßerweiternde Wirkung und die Beeinflussung des Koronarkreislaufes durch Purinderivate im Experiment geprüft. Die Methode der Untersuchung bestand darin, daß nicht, wie bisher üblich, die Durchströmungsgeschwindigkeit aus der Ausflußmenge, sondern aus der in der Zeiteinheit dem Koronarkreislauf zufließenden Flüssigkeitsmenge berechnet wird, die sich mittels sinnreicher Vorrichtungen ganz genau registrieren läßt. Gleichzeitig wurden die Herzbewegungen in der üblichen Weise mittels Marey'scher Kapsel graphisch dargestellt. Die dabei auftretende Zunahme der Durchströmungsgeschwindigkeit, ausgedrückt in Prozenten des Anfangswertes, betrug z. B. für Koffein in der Konzentration 1 : 25 000 35%.

Eine ähnliche Steigerung bewirkt Theophyllin von der gleichen Konzentration. Gleichzeitig nimmt die Größe der Herzkontraktion und die Frequenz zu. Eine Konzentration von 1:25 000 Euphyllien (80% Theophyllin und 20% Aethylendiamin) auf reines Theophyllin berechnet, ergibt eine mittlere Steigerung der Durchströmungsgeschwindigkeit von 87% bei einer Steigerung der Frequenz von nur 10%. Die Aethylendiaminkomponente steigert für sich allein die Herzdurchströmung, so daß diese Kombination neben der dadurch bewirkten besseren Löslichkeit des Theophyllins auch noch den Vorteil einer Additionswirkung beider Stoffe bewährt. Durch diese Untersuchungsmethoden konnten Guggenheimer und Sassa eine starke spezifische vasodilatatorische Wirkung der untersuchten Purinderivate auf die Kranzgefäße erweisen.

Guggenheimer (10) hat die intravenöse Anwendung von Euphyllin wegen der Schnelligkeit der Schmerzbeseitigung im Anfall und der Nachhaltigkeit der Wirkung, nicht zuletzt wegen der damit erzielenden Kräftigung des Herzmuskels, die wieder der Koronardurchblutung zugute kommt, für ein sehr wirksames Verfahren empfohlen. Die schmerzstillende Wirkung des Euphyllins im schweren anginösen Anfalle, das Schwinden des quälenden Umklammerungsgefühls dürfte nach Guggenheimer auf Lösung eines Koronarspasmus zurückzuführen sein. Unter 95 Fällen wurde 44mal eine Hypertonie über 144 mm Hg festgestellt. 95 Patienten wurden mit Euphyllin behandelt. Drei Patienten versagten, zwei Todesfälle kamen vor, die mit einer Euphylleninjektion in Beziehung gebracht werden könnten. Die übrigen Patienten wurden günstig beeinflußt. In dieser Versuchsreihe wurde keiner der oben genannten methodologischen Voraussetzungen für therapeutische Untersuchungen Rechnung getragen. (Siehe Seite 12.)

Musser (11) konnte eine günstige Beeinflussung des Theophyllinaethylen-diamin (Euphyllin) an 30 Fällen nach sorgfältiger Beobachtung sehen. Die Wirkung beruht auf einer Erweiterung der Kranzgefäße, einer Vermehrung und Verbesserung der Zirkulation. Dadurch wird das Myocard besser durchblutet. Sieben Fälle zeigten bedeutende Erleichterung — die Stärke, die Dauer und die Zahl der Anfälle wurden herabgesetzt. In zwei Fällen verschwanden die Schmerzen vollständig. Näheres über die Untersuchung wurde nicht angegeben.

Gilbert und Kerr (12) haben einen Vergleich von verschiedenen Purinbasenderivaten an 86 Patienten studiert. Theobromin, Theobromin natrium acetat, theobromin natrium salicylat, Theobromin calcium salicylat, Theophyllin natrium acetat, Theophyllin aethylen diamin wurden einer Prüfung unterworfen. Im Verhältnis zur Wirksamkeit der oben genannten Theobrominpräparate konnte sehr wenig oder kein Unterschied in der Wirkung der einzelnen Präparate gegeneinander gefunden werden. Obwohl das Theophyllin aethylen-diamin den Vorteil der gefäßerweiternden Wirkung des

Aethylendiamins hatte, welche im Experiment (Tierversuch) nachgewiesen worden ist, konnte es nicht mit den Theobrominpräparaten gleichgesetzt werden. In den therapeutischen Untersuchungen ist es hinter der günstigen Wirkung der Theobrominpräparate zurückgetreten. Gilbert und Kerr hielten sich nicht befugt, Rückschlüsse zu ziehen, da sie meinten, daß die Verwertung der therapeutischen Ergebnisse einer Krankheit mit fast ausschließlich subjektiven Symptomen zu leicht zu falschen Resultaten führe. Das gilt besonders von einem Symptomenkomplex, der mit mannigfaltigen nervösen Faktoren in enger Beziehung steht. Die Patienten stammen alle aus der Ambulanz; bettlägerige Patienten wurden zu dieser Untersuchung nicht zugelassen. Die Lebensweise wurde nicht geändert, außer, daß die Patienten nach dem Essen eine Ruhepause von einer halben Stunde einlegen mußten. Es waren Patienten, die alle noch leichte Arbeit leisten konnten — keiner von ihnen wurde aus der Arbeit genommen. Kein Patient wurde vollkommen beschwerdefrei, aber alle zeigten eine deutliche Besserung, besser, als man von anderen Präparaten erwarten konnte. Gilbert und Kerr glauben, daß die Purinbasen großen Wert in der Behandlung der Angina Pectoris besitzen. Günstige Beeinflussung könne nur dort erwartet werden, wo es noch nicht zu hochgradigen anatomischen Veränderungen der Gefäße gekommen sei. Eine deutliche Besserung konnte 135mal, eine mäßige Besserung 38mal, eine leichte Besserung 9mal und keine Beeinflussung 66mal beobachtet werden.

| Schmerzbeeinflussung | keine | leichte | mäßige | deutliche | |
|---|---|---|---|---|---|
| Theobromin | 4 | 1 | 6 | 3 | 14 |
| Theobromin Na. Acetat | 20 | 1 | 11 | 37 | 69 |
| Theobromin Na. Salicylat | 20 | 1 | 10 | 38 | 69 |
| Theobromin Ca-Salicylat | 7 | 1 | 3 | 27 | 39 |
| Theophyllin Na-Acetat | 6 | 1 | 5 | 2 | 14 |
| Theophyllin ethylen-diamin | 9 | 3 | 3 | 28 | 43 |
| | 66 | 9 | 38 | 135 | 248 |
| | = 26 % | | 182 = 74 % | | |

Dise Arbeit hat die Voraussetzung der Vorbeobachtung erfüllt. Die Patienten standen von vier Monaten bis zu drei Jahren unter Beobachtung. Eine Homogenität der Fälle bestand insofern, als nur leichte Fälle, keine Bettlägerigen behandelt wurden und daß die Patienten leichte Arbeit leisten konnten.

### Herzhormonpräparate.

Eine neue Wandlung in der Therapie der Angina Pectoris entstand mit der Einführung der sogenannten Herzhormonpräparate. Nach Starling sind die Herzhormone als chemische Boten charakterisert, welche auf ein entferntes Organ ihre tätigkeitsanregende Wirkung ausüben. Auch vasodilatatorische Eigenschaften wurden

diesen Präparaten zugesprochen. Eine große Reihe von Hormonen wurden hergestellt und besonders auch für Angina Pectoris empfohlen — ein Leberextrakt von Zuelzer (Eutonon), ein Herzextrakt von Haberland (Lacarnol), ein Muskelextrakt von Schwartzmann (Myoston) und ein Pankreasextrakt von Frey (Padutin) und von Vaquez. Die Herzhormonpräparate wurden vielfach angewandt. Die Ergebnisse wurden von den meisten Autoren als günstig angesprochen, obwohl sehr wenige Fälle einer genauen wissenschaftlichen Untersuchung unterzogen wurden. Schmidt (97) nimmt an, daß in den Hormonen von Haberlandt und Schwartzmann Reaktionen vorliegen, welche, wenn sie nicht direkt als Proteinkörperwirkung aufzufassen sind, doch im Sinne von Proteinkörper-Aequivalentwirkung gedeutet werden müssen, und nicht im Sinne einer substituierenden Hormontherapie oder irgendwelche ganz unklarer „trophischer" Wirkung.

Besonders häufig wurde Locarnol untersucht und empfohlen.

Boden (15) hat 32 Patienten mit Lacarnol behandelt und gleichzeitig mit dem Einsetzen dieser Therapie eine Umstellung der Diät und eine Änderung der Lebensweise verordnet. Schon diese allein konnte eine weitgehende Besserung hervorrufen. Evans und Hoyle (28) konnten an 23 Patienten nachweisen, daß eine bedeutende günstige Beeinflussung der Patienten eintritt, wenn nur strengste Bettruhe für vier bis sechs Wochen verordnet wurde und keine anderen Medikamente außer Nitriten im Notfall genommen wurden. Sieben Fälle wurden wesentlich gebessert (Verringerung der Schwere und Häufigkeit der Anfälle um mehr als die Hälfte); zehn Fälle wurden etwas gebessert (Verringerung der Anfälle um etwas weniger als die Hälfte); sechs Fälle blieben unbeeinflußt. Die Besserung der Patienten von Boden wurde durch vier bis neuen Monate weiter verfolgt; dabei nahmen die Patienten ihre frühere Lebensweise wieder auf. 26 Fälle zeigten weitgehende Besserung, vier Fälle etwas Besserung und zwei Fälle keine Besserung. Ein Fall war von besonderem Interesse:

Patient 73 Jahre, mit Aortensklerose und typischen Angina Pectorisanfällen, lebte als Rentner ein gleichmäßiges Leben und pflegte täglich elf Nitrolingualpelren zu nehmen zur genauen Stunde auf den Tag verteit. Eine Darreichung von kombinierten Perlen (wie Erythroltetranitrat, Euphyllin, Luminal, Theobromin) konnte keine Besserung erzielen. Am 22. 7. 1930 erhielt Patient 3mal 20 gtt. Lacarnol. Am 26. 7. 1930 berichtete Patient, er hätte nur vier Perlen Nitrolingual zu nehmen brauchen, obwohl er seine Lebensweise und Diät nicht geändert hatte. Es kam soweit, daß er nur eine Perle Nitrolingual nahm und jeden Monat die Locarnolbehandlung für acht Tage unterbrechen konnte. Probeweise wurde Lacarnol ausgesetzt und Cardiazol 3mal 20 gtt. gegeben mit dem Hinweis, daß es dieselben Tropfen seien. Der Erfolg blieb aus. Nach 16 Tagen mußte Patient 10mal eine Perle Nitrolingual nehmen.

Lacarnol wurde wieder mit demselben Erfolg wie oben dargereicht. In diesem Fall wurde keine ganz unwissentliche Versuchsanordnung angestellt, immerhin eine unwissentliche Kontrolle mit Cardiazol, welche der Wirkung des Lacarnols zugeschrieben werden kann. Der Wert der Untersuchung von Boden wird sehr vermindert durch die Verordnung einer Umstellung der Diät und einer Änderung der Lebensweise gleichzeitig mit der Anwendung eines neuen Mittels.

Bruchholz (16) sieht die Wirkung des Lacarnols als eine „pulsauslösende" — verstärkende, beschleunigende, gefäß- und coronarerweiternde an, bei welcher der Angriffspunkt im Herzmuskel selbst liege. Elf Fälle von Angina Pectoris wurden behandelt. Sieben Fälle zeigten eine günstige Wirkung des angewandten Mittels. Die Patienten wurden sogar beschwerdefrei. Bei zwei Fällen trat Besserung mit teilweiser Rückkehr der Schmerzen ein. Zwei Fälle waren nicht beeinflußt.

Fall: 60 Jahre alten Patient, Juni 1929 Einweisung in die Klinik, wurde mit Perichol, Euphyllin und Nitroglyzerin behandelt. Entlassung 11. 7. 1929. Am 22. 12. 1929 Einweisung, nachdem alle Mittel, die der Arzt zur Verfügung hatte, erfolglos angewandt wurden. In der Klinik wurden 2 c. c. Lacarnol intravenös gespritzt. Am 23. 12. 1929 3mal 20 gtt. per Os gegeben; die Schmerzen ließen daraufhin nach. 27. 12. subjektives Wohlbefinden. Pneumonie. Exitus in anginösem Anfall. Die Obduktion zeigte hochgradige Koronarsklerose mit vollständiger Verlegung der linken Koronararterien. Bruchholz glaubt, er habe in diesem Fall trotz maximalster anatomischer Veränderung noch Schmerzfreiheit erzielen können. War Bruchholz berechtigt, die Schmerzfreiheit auf die Wirkung des Lacarnols zurückzuführen? Erstens war der Patient nur fünf Tage unter der Behandlung des Lacarnols. Zweitens, obwohl Lacarnol dargereicht wurde, starb der Patient im anginösen Anfall. Wir wissen, daß Angina Pectoris-Kranke ohne Behandlung anfallsfreie Perioden haben. In diesem Fall konnten die fünf Tage in eine anfallsfreie Periode gefallen sein. Die Beobachtung des Patienten war zu kurz, um Rückschlüsse zu ziehen. Ich habe diesen Fall zitiert, um zu zeigen, daß Außerachtlassen der methodologischen Grundbedingungen leicht zu falschen oder wenigstens ungenügend belegten Schlüssen verführen kann.

Stepp (17) behandelte neun Patienten mit ausgesprochenen Angina Pectoris-Anfällen. Er sah aber darauf mit einer Ausnahme niemals eine durchschlagende günstige Wendung. Bemerkenswert war dabei, daß die anginösen Beschwerden im Gegensatz zu Lacarnol durch Nitroglyzerin prompt zum Schwinden zu bringen waren. Edens und van den Velden konnten sich auch nicht von günstigen Beeinflussungen durch Lacarnol überzeugen.

Hubert (18) hat die therapeutische Wirkung des Locarnols bei 83 Fällen mit nicht spezifischer Genese und 16 Fällen mit

Aortalues geprüft. Um eine beweiskräftige Beurteilung zu erhalten, fordert er eine Sondereinteilung der behandelten Fälle in verschiedene Krankengruppen und eine zahlenmäßige Zusammenstellung der Plus- und Minusresulte für die betreffende Krankengruppe sowie eine genügend große Anzahl von behandelten Fällen. Er unterschied die Fälle mit Hypertonie von denen mit normalem Blutdruck und trennte die Kranken mit luetischer von denen mit nicht luetischer Genese.

23 Patienten mit Hypertonie,

7 (35%) zeigten gute Erfolge.

16 (65%) zeigten keine Erfolge.

60 Patienten mit Blutdruck unter 165 mm Hg.

54 (86%) zeigten den angestrebten Erfolg.

Bei 6 (14%) war der Erfolg nicht zu erreichen.

Unter den unbeeinflußten Fällen liegen drei mit schwersten Komplikationen vor. Bei 11 luetischen Fällen war die Behandlung mit Lacarnol gänzlich wirkungslos. Das Ziel der Behandlung lag in der Beseitigung der Anfälle und galt als erreicht, wenn solche nicht mehr auftraten. Ein Fall schwerster Angina Pectoris zeigte nach einem Jahr der Behandlung keine Rückkehr der Anfälle mehr. Ein anderer Fall, der jahrelang mit Purinbasen, Nitroglyzerin und Glukose ohne jeden Erfolg behandelt war, blieb seit der Dauerbehandlung mit Lacarnol 1½ Jahre anfallsfrei, der Gebrauch von Nitroglyzerin oder Purinbasen war unnötig.

Zehn Fälle wurden genauer unter folgenden Richtlinien beobachtet:

1. Behandlung mit Lacarnol bis zum Schwinden der Anfälle.
2. Absetzen des Lacarnols.
3. Erneute Behandlung mit Lacarnol.

Bei 1. ließen die Anfälle häufig sofort nach; bei 2. kehrten sie wieder; bei 3. Schwinden der Anfälle. Damit konnte Hubert zu dem Schluß kommen, daß Lacarnol ein geeignetes Mittel zur Bekämpfung der Angina Pectoris nicht luetischer Natur und ohne Hypertonie ist. Diese Arbeit von Hubert fällt unter die wenigen Arbeiten, bei denen einige der wichtigen Faktoren für die therapeutische Prüfung eines Mittels berücksichtigt worden sind. Eine Gleichartigkeit der zu untersuchenden Fälle bestand, indem er die Fälle in verschiedene Gruppen teilte. Die Zahl der Fälle war verhältnismäßig groß genug, um therapeutische Versuche anzustellen und verwerten zu können. Aber ein wichtiger Faktor, die unwissentliche Anordnung der Versuche, ist nicht berücksichtigt worden, besonders in seinen zehn Fällen, die genauer beobachtet wurden.

Fahrenkamp (19) beobachtete die Wirkung von Lacarnol an sieben Fällen, die alle eine Vorbeobachtungszeit von mindestens

einem Monat hatten. Verlauf der Erkrankungen wurde während der Behandlung dauernd und genau verfolgt. Andere Medikamente wurden dargereicht ohne wesentlichen Erfolg. Aussetzung des Homocardial (Lacarnol) führte zu einer Verschlechterung und nach Wiederaufnahme der Behandlung in etwa vier bis sechs Tagen zur Besserung. Um therapeutische Schlüsse zu ziehen, wurden zu wenig Fälle behandelt; eine unwissentliche Anordnung fehlte.

Fleischmann (20) sah drei Fälle, die nur durch Lacarnol günstig beeinflußt werden konnten und nach Aussetzen Rückfälle zeigten. 25 andere Patienten wurden mit befriedigendem Erfolg mit Lacarnol behandelt.

Van den Velden (21) konnte günstige Beeinflussung bei Ruhe- und Bewegungsangina und schwerster Koronarsklerose in zwei Fällen feststellen, aber einen Fehlschlag in 12 Fällen.

O. J. Neilsen (22) unterzog 18 Patienten der Behandlung mit Lacarnol. 12 davon wurden so günstig beeinflußt, daß die Anfälle vollkommen nachließen und in einer Beobachtungszeit von drei Monaten beschwerdefrei blieben.

Fleischmann, van den Velden und Neilsen haben keine näheren Angaben über die Beobachtung oder Untersuchung der behandelten Fälle gegeben. Ebenso war die Zahl der behandelten Fälle ungenügend, um die Ergebnisse verwerten zu können.

Göhl (23) zitierte folgenden Fall. Eine 67jährige Dame mit starker allgemeiner Arteriosklerose kam in seine Behandlung. Im Frühjahr 1929 bekam die Patientin starke anginöse Anfälle, die an Stärke und Häufigkeit rapid zunahmen. Alle Mittel für die Behandlung der Angina Pectoris wurden versucht, aber ohne Erfolg. Patientin litt an chronischer Dyspepsie und reagierte auf sämtliche Mittel mit Durchfällen. Eine Probe von Muskelpräparaten konnte vom Darm vertragen werden. Bei höheren Dosen trat im Laufe der nächsten zwei bis drei Wochen eine deutliche Besserung ein, so daß die Kranke, die für sechs Wochen an das Bett gefesselt gewesen war, wieder auf sein konnte. Bei anderen Fällen wurde eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und eine günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens nachgewiesen. Nach viertägiger Behandlung mit Lacarnol wurde das Mittel abgesetzt, trotzdem blieb Beschwerdefreiheit über drei Wochen bestehen, dann traten wieder leichte Druckgefühle auf. Darreichung des Mittels brachte diese Beschwerden schnell zum Schwinden. Zwei Fälle mit höherem Blutdruck wurden ohne Erfolg behandelt, aber reagierten gut auf Nitroglyzerin. Einnehmen von Lacarnol zeigte eine wesentliche Verstärkung und Häufung der Anfälle. Die Patienten von Göhl zeigten eine deutliche Besserung unter der Wirkung des Lacarnols. Doch ist man nicht berechtigt nach Prüfung in einem Fall oder einigen Fällen ein neues Mittel zu empfehlen. Immer wieder muß hervorgehoben werden, daß die Zahl der Fälle genügend groß sein muß. Viele Autoren glauben, daß das

Aussetzen eines Mittels, welches vorher eine günstige Wirkung hervorgerufen hatte, als ein Zeichen der Wirksamkeit des Mittels zu deuten ist, wenn nach dem Aussetzen eine Rückkehr der Anfälle oder Schmerzen auftritt. Mit dieser Versuchsanordnung fällt die unwissentliche Prüfung des Mittels weg.

Myoston (Myo!) wurde in die Behandlung des anginösen Anfalles von Schwartzmann eingeführt. Er hat öfters die günstige Wirkung des Myostons veröffentlicht und konnte seine Angaben in einer großen Anzahl von Krankheitsfällen bestätigen. Einmal berichtete er über 850! Fälle von Angina Pectoris (teils vera, teils spurium), die er erfolgreich behandelt hat. Refraktär erwiesen sich nur die Fälle von ausgedehnten Herzinfarkten von fortgeschrittener Koronarsklerose und schweren Veränderungen, die durch Lues hervorgerufen waren. Es genügt nicht, eine große Zahl von Fällen anzugeben mit der Bemerkung, daß nur die Fälle mit einem bestimmten Charakter refraktär blieben. Die Bedingungen für die therapeutische Prüfung eines Mittels müssen berücksichtigt werden und, wie Hubert hervorgehoben hat, muß auch eine zahlenmäßige Zusammenstellung der Erfolge und Mißerfolge aufgestellt werden. Sonst hat man keine greifbare Handhabe, solche Ergebnisse kritisch zu beurteilen. Im Jahre 1930 (29) berichtete Schwartzmann über 150 Fälle, bei denen die Anfälle auf längere Zeit aufhörten (2—14 Monate). An anderer Stelle (30) wurde über 73 Fälle berichtet, die teils über sechs Wochen, teils über neun Monate und auch teils über ein Jahr behandelt und beobachtet wurden. In zwei Fällen war der Erfolg unbestimmt. In vier Fällen mit echtem Status anginosus war ein überraschender Erfolg festzustellen.

Die Ergebnisse von Schwartzmann scheinen außerordentlich gut zu sein — aber kann man sie als solche annehmen? Zu viele Faktoren sind außer acht gelassen worden. Die Arbeiten verlieren ihren Wert wegen des Mangels an beweisenden, kritischen verwendbaren Untersuchungsmetoden.

Korach (32) behandelte 70 Patienten mit Myoston (60 konstitutionelle sklerotische Angina, 10 Pseudoangina). Jede andere Medikation wurde ausgesetzt. 15 bis 20 Minuten nach der Injektion (intravenös oder intramuskulär) ließ der äußerst quälende Druck mit seinen Ausstrahlungen in den Rücken und in die Arme nach. Die Patienten konnten das Bett verlassen und im Zimmer umhergehen. Die objektive Wirkung zeigte sich in einer Verlangsamung der während des Anfalles auftretenden Tachycardie und in einer Senkung des Blutdruckes um 20 bis 30 mm Hg. Die Wirkungsdauer war durchschnittlich 24 Stunden. In einer Reihe von Fällen konnte eine dauernde Beseitigung der Beschwerden erreicht werden. Die Vorbeobachtungszeit, die unwissentliche Versuchsanordnung, die Ausschaltung körperlicher und physischer Mitursachen sind nicht berücksichtigt worden. Genaue zahlenmäßige Angaben über die Resultate fehlen.

### Eutonon.

Ein Leberextrakt (Eutonon) wurde in die Behandlung der Angina Pectoris von Zuelzer (14) eingeführt. Eutonon bewirkt nach Zuelzer am Herzen Verstärkung der Muskeltätigkeit, Tonussteigerung bzw. Verkleinerung des Herzvolumens, sowie eine gesteigerte Durchblutung, d. h. Erweiterung der Kranzgefäße. 100 Fälle wurden behandelt. Nach zwei bis drei Wochen wurde ein Teil der Patienten soweit beschwerdefrei, daß er seine tägliche Beschäftigung mühelos aufnehmen konnte, bei einem anderen Teil versagte die Therapie. Aus der Angabe, daß eine Anzahl der Patienten günstig beeinflußt wurde ohne nähere Angaben über die Vorbeobachtung, den Krankheitsverlauf oder die Gleichartigkeit der behandelten Fälle, kann man schwer die Beeinflussung dem geprüften Mittel zuschreiben.

### Reflexan.

Reflexan, ein weitgehend gereinigter Organextrakt, wurde aus der Leber gewonnen und fand seine Anwendung in der Behandlung der Angina Pectoris.

Borgord (34) sah bei der Anwendung von Reflexen in der zweiten Woche nach Beginn der Therapie eine Besserung eintreten. Die Wirkung soll durch Herabsetzung des Vagotonus zustande kommen und direkt in das vegetative System eingreifen. Günstig schien die Wirkung in den Fällen, die auf Nitrite wenig oder gar nicht ansprachen. Auffällig war der Zusammenhang zwischen Blutdruck und anginösen Beschwerden. Ein promptes Ansteigen eines niedrigen Blutdruckes bis zur normalen Höhe ging parallel mit dem Abklingen der anginösen Beschwerden. Die Wirkungsart ist sicher keine primäre Gefäßdilatation und insofern weicht diese Therapie von den üblichen Behandlungen ab. Sowohl die Nitrite und alle anderen Organextrakte werden nach der Gefäßwirksamkeit eingestellt und gewertet (34). Ein Erfolg tritt um so deutlicher ein, je mehr man sich auf die durch primäre Erkrankung der Kranzgefäße bedingten Anginaanfälle beschränkt. Obwohl bei einem Teil der Patienten ein deutlicher therapeutischer Effekt nicht zu beobachten war, so schien dem Autor doch die Wirkungsweise seines Präparates zuverlässig zu sein. Borgord war unberechtigt, ein Präparat zuverlässig zu nennen, obwohl es bei einem Teil der Patienten keinen therapeutischen Effekt zeigte.

Tiemann (35) behandelte im Jahre 1931 18 Patienten mit Reflexan. Zwei waren refraktär gegen die Therapie. Einige wurden seit dem Beginn der Behandlung beschwerdenfrei und blieben es drei Jahre. Vier Fälle wurden längere Zeit beobachtet — ambulant und in der Klinik. Der Erfolg zeigte sich um so deutlicher, als die Kranken zuvor erfolglos mit Nitrit und Natrium Nitrosum behandelt worden waren. Die Beschwerdenfreiheit bzw. das Nachlassen der Beschwerden stellte sich erst nach einer Latenzzeit von mehreren

Tagen ein, pflegte dafür aber um so länger anzuhalten. Es wurden zu wenig Fälle behandelt und nur vier Fälle wurden längere Zeit beobachtet. Auch hier wurden die Bedingungen für die therapeutische Prüfung eines neuen Mittels vernachlässigt.

Vaquez, Geroux, Kisthinios (36) haben einen Pankreasextrakt hergestellt und schrieben dessen Wirkung einem blutdrucksenden Stoff zu. Bekannte blutdrucksenkende Stoffe wie Peptone, Cholin, Histamin enthielt er nicht. 20 Patienten, die an Angina Pectoris mit oder ohne Blutdruckerhöhung litten, wurden mit gutem Erfolg behandelt. Bei 14 Patienten verschwanden die Anfälle vollständig; sechs Patienten waren weitgehend gebessert. Die günstige Wirkung konnte bisher über einige Monate verfolgt werden. Bei Insuffizienz des linken Ventrikels blieb der Erfolg aus. In hartnäckigen Fällen war das Nachlassen der Schmerzen die Regel. Die Autoren haben nur ihre Ergebnisse ohne eingehende Methode der Versuchsanordnung angegeben und beschränkten sich mit ihren Angaben lediglich auf den weiteren Verlauf der Erkrankung und auf die Dauer der anhaltenden günstigen Wirkung. Auch war die Zahl der Fälle ungenügend. Doch war eine günstige Beeinflussung in allen Fällen nachweisbar.

Von amerikanischer Seite (Nuzum und Elliot (37) wurde die therapeutische Wirkung eines Pankreasextraktes geprüft. Dieser Extrakt, ein Vasodilatator, der die Koronargefäße des Kaninchenherzens erweitert und dem eine bessere Wirkung als den Purinderivaten zugesprochen wird, wurde intramuskulär dargereicht. Eine Gruppe von 41 Patienten mit Angina Pectoris wurde der üblichen Behandlung unterzogen: Einschränkung der Bewegung, Nitrit und Nitroglyzerin und verschiedene Verbindungen der Purinderivate mit Phenolbarbitol, Atropin usw. Diese Gruppe sollte als Kontrolle dienen. Eine zweite Gruppe von 20 Patienten wurde mit dem Pankreasextrakt behandelt. Die zwei Gruppen wurden in drei Untergruppen geteilt, damit ein Vergleich leichter angestellt werden konnte. Die Dauer, die Stärke der Anfälle und der Grad der Arbeitsfähigkeit wurden als Kriterien für die Gruppeneinteilung benutzt. Die Beobachtung erstreckte sich über einen langen Zeitraum.

Tabelle 1. Ergebnisse der 41 Patienten, behandelt mit der üblichen Behandlungsmethode (Kontrollgruppe):

| Schwere der Anfälle | Zahl der Fälle | Dauer der Beobachtung | Koronarerkrankung (Elektr. Card) Zahl | % |
|---|---|---|---|---|
| leichte | 3 | 1 Wo. 17 Mo. ⌀ 8 Mon. | 1 | 33 |
| mäßige | 20 | 3 Wo. 143 Mon. ⌀ 36,4 Mon. | 6 | 30 |
| starke | 18 | 1 Wo. 180 Mo. ⌀ 3 Jahre | 6 | 33 |
| Gesamt | 41 | ⌀ 24.4 Mo. | 13 | 31,7 |

| Schwere der Anfälle | Grad der Linderung keine Zahl | % | mäßig Zahl | % | deutlich Zahl | % | gestorben Zahl | % | Durchschn. z. Zeit der Beobachtg. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| leichte | 1 | 33 | 1 | 33 | 1 | 33 | — | — | 17,6 Mo. |
| mäßige | 4 | 30 | 7 | 35 | 9 | 45 | — | — | 30,9 „ |
| starke | 5 | 37,7 | 6 | 33 | 4 | 20,3 | 3 | 16,6 | 22,8 „ |
| Gesamt | 103 | 5,31 | 4 | 34,1 | 14 | 34,1 | 3 | 7,4 | 30,4 Mo. |

Tabelle 2. Ergebnisse der 20 Patienten, behandelt mit Pankreasextrakt.

| Schwere der Anfälle | Zahl der Fälle | Dauer der Beobachtung | Koronarerkrankung (Elektr. Card.) | |
|---|---|---|---|---|
| leichte | 2 | 1 Wo. 18 Mo. | — | — |
| mäßige | 8 | 1 Wo. 48 Mo. 36,4 Mo. | 5 | 62,5 |
| starke | 10 | 1 W. 96 Mo. 32 Mo. | 7 | 70,9 |
| Gesamt | 20 | Durchschn. 23,3 | 12 | 60 |

| Sehwere der Anfälle | Grad der Linderung keine Zahl | % | mäßig Zahl | % | deutlich Zahl | % | gestorben Zahl | % | Durchschn. z. Zeit der Beobachtg. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| leichte | — | — | 1 | 50 | 1 | 50 | — | — | 14 Mo. |
| mäßige | 1 | 12,5 | 3 | 37,5 | 4 | 50 | — | — | 13 „ |
| starke | 1 | 10,0 | 1 | 10,0 | 6 | 60 | 2 | 20 | 24,2 |
| Gesamt | 2 | 10,0 | 5 | 25,0 | 11 | 55 | 2 | 10 | 17,0 |

| | Kontrollgruppe: | Spezifisch behandelte Gruppe: |
|---|---|---|
| mäßige Linderung | 34,1 % | 25 % |
| deutl. Linderung | 34,1 % | 55 % |

Häufigkeit der ges. günstigen Beeinfl. 68,2 (mittl. Fehler 10,5)
80 % (mittl. Fehler = 6,3)

Häufigkeitsdifferenz d. günst. Beeinflussung = 80% — 68% = 12
Mittl. Fehler der Differenz = 12,2
3facher mittl. Fehler der Differenz = 36,6
Danach ist das Ergebnis nicht positiv beweisend.

Ergebnisse: 11 (65%) der Fälle zeigten von Gruppe II auffallend gute Besserung; 5 (21%) der Fälle waren einigermaßen günstig beeinflußt; 2 (10%) waren refraktär gegen diese Behandlung. Nuzum und Elliot empfehlen diesen Extrakt, da er in großen Dosen gut vertragen wird, weil seine dilatierende Wirkung von anhaltender Dauer ist und meistens die Anfälle von Angina Pectoris verhütet. Doch wie viele andere Autoren, so meinen auch sie, daß die Wirksamkeit eines therapeutischen Mittels bei einer Krankheit, wie Angina Pectoris, die mit solcher Unbeständigkeit der Symptome und Mangel an objektiven Beschwerden einhergeht, nur mit größter Vorsicht bewertet werden kann. Nuzum und Elliot haben eine andere Vergleichsgrundlage versucht, in der eine Kon-

trollgruppe aufgestellt worden ist und die Ergebnisse beider Gruppen verglichen. Die Patienten, welche mit dem Pankreasextrakt behandelt wurden, zeigten bessere Resultate als die Kontrollgruppe. Die Zahl der Patienten in der Kontrollgruppe war zweimal so groß als die der anderen Gruppe, welche allein die Verwertung der Ergebnisse beeinflussen konnte. Die Gesamtzahlen der beiden Gruppen waren nicht groß genug für therapeutische Untersuchungszwecke. Eine unwissentliche Versuchsanordnung war nicht vorhanden.

Wolffe, Finlay und Dessen haben einen Extrakt aus dem Pankreas gewonnen und seine Wirkung in der Behandlung der Angina Pectoris an 20 Patienten geprüft. Die Fälle, die in diese Untersuchung kamen, litten mehrere Jahre an Angina Pectoris und waren gegen jede andere Therapie refraktär. Nitroglyzerin brachte eine Linderung in neuen Fällen. Patienten mit Koronarthrombose wurden in dieser Versuchsreihe nicht zugelassen. Die Wassermann'sche Reaktion war in allen Fällen negativ; der Blutdruck war normal in acht, erhöht in zwölf Fällen. Herzvergrößerung war in 14 Fällen vorhanden. Sieben Fälle zeigten bei elektrokardiographischen Untersuchungen Zeichen einer Koronarerkrankung mit Negativität der T-Zacke. Vier Patienten hatten erhöhten Blutdruck während des Anfalles. Tägliche Einspritzungen des Extraktes wurden vorgenommen. Jeder Patient erhielt Theobromin natrium salicylicum (0.3), Acetylsalizylsäure (5 g) und Phenolbarbitol ($^1/_4$ g) vor der Behandlung mit dem Extrakt. Diese Präparate riefen eine geringe Linderung hervor. Während der Behandlung mit dem Pankreasextrakt (Antisympathon) wurden die oben genannten Mittel auch angewandt. Durch die gleichzeitige Anwendung von Theobromin natrium salicylium, Acetylensalizylsäure und Phenolbarbitol hat diese Untersuchung viel an Wert verloren. Wie die Autoren bemerkten, haben diese Mittel ihre lindernde Wirkung gezeigt und bei der Anwendung des Extraktes konnte man die günstige Wirkung des Extraktes nicht von der der anderen Mittel trennen. Die Untersuchung hätte nur in der Anwendung des Antisympathon allein bestehen sollen. Die Patienten waren von vier Monaten bis zu vier Jahren durchschnittlich 20 Monate in Beobachtung.

Die Anfälle hörten in elf Fällen (35%) auf; sechs Fälle zeigten eine Linderung und drei waren überhaupt nicht beeinflußt. Eine Beseitigung der Mitursachen wurde erstrebt durch Änderung der Diät und Anweisung für bessere Schonung. Diese Anordnungen konnten auch für sich eine Linderung und Beeinflussung des Krankheitsbildes hervorrufen, außerdem wird die Zahl der Mitursachen durch Änderungen in der Lebensweise eher vermehrt als vermindert.

In der Behandlung der Angina Pectoris hat Martini (26) eine genaue Prüfung einiger Herzhormonpräparate, Lacarnol, Eutonon, Myoston vorgenommen. Das Fehlen objektiver Symptome und die starke Abhängigkeit der subjektiven Kriterien von psychischen

| Medikamente | Zahl der Patienten | Starker Grad der Beeinflussung | Mäßiger Grad der Beeinflussung | Keine Beeinflussung | Verschlechterung | Durchschnittl. Zahl der Anfälle während einer Probeperiode |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Placebo | 66 | 18 | 7 | 22 | 19 | 29 |
| Natriumnitrit | 42 | 5 | 3 (8) | 21 | 13 | 38 |
| Placebo | | 12 | 5 (17) | 11 | 14 | 30 |
| Mannitolhexanitrit | 21 | 2 | 1 (3) | 13 | 5 | 41 |
| Placebo | | 6 | 2 (8) | 9 | 4 | 32 |
| Erythrotetranitrat | 20 | 0 | 0 (0) | 13 | 7 | 89 |
| Placebo | | 7 | 1 (8) | 8 | 4 | 57 |
| Kalium jodatum | 47 | 13 | 5 (14) | 20 | 9 | 22 |
| Placebo | | 15 | 5 (20) | 15 | 12 | 26 |
| Luminal | 59 | 8 | 14 (22) | 30 | 7 | 22 |
| Placebo | | 17 | 7 (24) | 21 | 14 | 29 |
| Chloral | 56 | 19 | 13 (32) | 15 | 9 | 19 |
| Placebo | | 17 | 4 (21) | 20 | 15 | 30 |
| Morphium | 48 | 16 | 11 (67) | 15 | 6 | 21 |
| Placebo | | 15 | 3 (18) | 16 | 14 | 32 |
| Papavorin | 31 | 9 | 7 (16) | 8 | 7 | 27 |
| Placebo | | 9 | 3 (12) | 11 | 8 | 29 |
| Phenacetin | 20 | 6 | 4 (10) | 6 | 4 | 33 |
| Placebo | | 7 | 1 (8) | 6 | 6 | 36 |
| Diuretin | 53 | 10 | 5 (15) | 30 | 8 | 24 |
| Placebo | | 17 | 5 (22) | 18 | 13 | 27 |
| Euphyllin | 37 | 7 | 3 (10) | 16 | 11 | 36 |
| Placebo | | 12 | 3 (15) | 12 | 10 | 31 |
| Belladonna | 15 | 1 | 1 (2) | 7 | 6 | 48 |
| Placebo | | 4 | 2 (6) | 5 | 4 | 35 |
| Digitalis | 19 | 3 | 1 (4) | 8 | 7 | 34 |
| Placebo | | 4 | 2 (6) | 7 | 6 | 25 |

| | Medicament | Ergebnisse der Behandlung des einzelnen Anfalles (Zahlen in Klammern %) Zahl der Fälle | Starker Grad der Beeinfl. | Mässiger Grad der Beeinfl. | Keine Beeinfl. | Verschlechterung | Ergebnisse der Behandlung bei der Anwendung als Vorbeugungsmittel Zahl der Fälle | Starker Grad der Beeinfl. | Mässiger Grad der Beeinfl. | Keine Beeinfl. | Verschlechterung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nitroglycerin Präp. | Tabletten | 122 | 105 (86) | 13 (11) | 4 (3) | — | 72 | 61 (84½) | 9 (12½) | 2 (3) | |
| | 1 % Lösung | 24 | 15 (62½) | 5 (20½) | 4 (17) | — | 18 | 8 (44½) | 3 (16½) | 7 (39) | |
| | Ölige Lösung | 26 | 7 (27) | 10 (38½) | 9 (34½) | — | 19 | 4 (21) | 3 (16) | 12 (63) | |
| | Natiros Drogees | 42 | 22 (52½) | 19 (45) | 1 (2½) | — | 21 | 9 (43) | 7 (33) | 5 (24) | |
| | Nitrolingual Kapseln | 27 | 5 (18) | 11 (41) | 11 (41) | — | 22 | 3 (14) | 6 (27) | 13 (59) | |
| | Trinitrin Coféine | 22 | 11 (50) | 7 (32) | 4 (18) | — | 17 | 7 (41) | 6 (35½) | 4 (23½) | |
| | Amyl nitrat | 63 | 27 (43) | 23 (36)½ | 10 (16) | 3 (4½) | 36 | 11 (36½) | 6 (20) | 13 (43½) | |
| | Natrium Nitrat | 29 | 8 (27½) | 13 (45) | 7 (24) | 1 (3½) | 63 | — | 4 (6½) | 59 (93½) | |
| | Cognac | 16 | 3 (14) | 5 (31) | 7 (44) | 1 (6) | 11 | 1 (9) | — | 10 (91) | |
| | Chloroform | 16 | 5 (31) | 6 (38) | 4 (25) | 1 (6) | 14 | 1 (7) | — | 13 (93) | |
| | Carminativa | 12 | 3 (25) | 3 (25) | 6 (50) | | 10 | — | 1 (10) | 9 (90) | |

Tabelle IV. (nach Evans und Hoyle)

Faktoren, das sind die beiden charakteristischen Schwierigkeiten, die sich jeder therapeutischen Untersuchung bei Angina Pectoris entgegenstellen; sie sind auch die Ursachen für die ungenügende Beweisführung, die fast alle Veröffentlichungen über die Therapie der Angina Pectoris kennzeichnet. Den neuen gegen Angina Pectoris empfohlenen Medikamenten wurde rasche bzw. überraschende Wirkung aber nur von ihren unkritischen Anhängern zugeschrieben. — Es kann sich nur um eine langsam einsetzende Wirkung handeln. Damit wachsen die Schwierigkeiten auch für den exaktesten Untersucher ins kaum Überwindliche, wenn er darauf angewiesen ist, lediglich aus täglichen Eintragungen in die Krankengeschichte und mit Hilfe seiner Eindrücke vom Krankenbett ein Urteil abzugeben. Täglich beschriebene Berichte können unmöglich aufeinander abgestimmt werden, daß hinterher nach Abschluß der Beobachtung, benachbarte Tage miteinander verglichen werden können — erst recht nicht weit auseinanderliegende. Es muß neben den beschriebenen täglichen Notizen täglich eine Schätzung der Beschwerden vorgenommen werden, die zahlenmäßig ausgedrückt und niedergelegt wird. Nur mit Hilfe von Zahlenwerten ist der Vergleich von Geraden und Größen untereinander möglich. Auf die Übersetzung der subjektiven Beschwerden in Zahlenwerte kann deshalb nicht verzichtet werden. Eine derartige zahlenmäßige Schätzung birgt also ohne Zweifel große Fehlerquellen in sich und hat viel Gewaltsames, ja Schematisches an sich. Aber diese Nachteile verschwinden, ja müssen jedenfalls in Kauf genommen werden gegenüber der absoluten Unmöglichkeit, auf andere Weise überhaupt zu einem brauchbaren Urteil über ein Heilmittel der Angina Pectoris zu gelangen, es sei denn, daß dieses Mittel eine so schlagartige Wirkung besäße, daß eine längere Beobachtung sich überhaupt erübrigte. Als Kriterien für die Wirkung eines sogenannten „Herzhormons" bei Angina Pectoris stehen also zur Verfügung:

1. der Schmerzgrad; er wird täglich zahlenmäßig geschätzt. Maßgebend für eine Periode der Beobachtung bzw. der Vorbeobachtung ist das arithmetische Mittel für die Anzahl der Tage einer Periode.
2. In den Fällen, die Nitroglyzerin in keinem Fall entbehren können, kann auch die dem Belieben des Patienten überlassene Nitroglyzerinmenge als Kriterium verwandt werden. Hierbei kann natürlich nur eine relative Wahrscheinlichkeit genommen werden.

Nach diesen methodischen Grundsätzen und Regeln untersuchte Martini Herzhormonpräparate bei Angina Pectoris infolge unkomplizierter Koronarsklerose. Die mit exakter Methodik unter mehreren „Herzhormonen" beobachteten Angina Pectoris-Kranken sind deshalb spärlich an Zahl (26).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, daß die Gesamtwahrscheinlichkeit gegen einen therapeutischen Nutzen des Lacarnols

spricht. Die Erfahrungen mit Myoston, Eutonon u. a. bei Angina Pectoris unterschieden sich bisher nicht prinzipiell von den Untersuchungsergebnissen mit Lacarnol. Diese Ergebnisse stehen in schroffem Gegensatz zu den Berichten der meisten anderen Autoren. Die Verschiedenheit zwischen diesen Untersuchungen und denen anderer Verfasser bestehen darin, daß Vorbeobachtung und unwissentliche Beobachtung von der großen Mehrzahl der Autoren völlig vernachlässigt werden. Tatsächlich sind die Erfolge der Autoren auch um so uneingeschränkter, je weniger sie sich um diese notwendigen Voraussetzungen jeder therapeutischen Untersuchung kümmerten. Martini sieht in der Vernachlässigung von Vorbeobachtung und unwissentlicher Versuchsanordnung die Hauptursache für den übergroßen Optimismus der meisten bisherigen Veröffentlichungen über die sogenannten Herzhormone. Unvollkommene Ausschaltung von Mitursachen und ungenügenden Zahlen der beobachteten Fälle vermehren in vielen Arbeiten noch weiterhin die Fehlerquellen. Diese Resultate können nach Martini allein keinen Beweis führen, noch auch die gegenteiligen Veröffentlichungen widerlegen. Vielmehr ist die Mehrzahl jener vielen bisherigen Veröffentlichungen infolge der Mangelhaftigkeit ihrer Untersuchungsanordnungen nicht imstande, zu einem wirklichen Beweis beizutragen.

Eine genaue wissenschaftliche Prüfung der Behandlung der Angina Pectoris wurde von Evans und Hoyle (24) unternommen. Erstens wurde die Wirkung von 16 Präparaten in der Dauerbehandlung der Angina Pectoris untersucht. Die untersuchten Präparate waren Natrium nitrit, Mannitolhexanitrat, Erythroltetranitrat, Kalium jodatum, Luminal, Chloral, Morphium, Papavarin, Phenacetin, Diuretin, Euphyllin, Belladonna, Digitalis, Lacarnol und Harmol (Tab. III). Die ganze Versuchsordnung war genauestens kontrolliert. Die Untersuchung dauerte drei Jahre. 90 Patienten wurden behandelt. Wenn ein Zweifel in der Diagnose bestand, nachdem eine genaue Anamnese und Untersuchung stattgefunden hatte, wurden die Zweifelsfälle aus den Versuchsreihen ausgeschaltet. Syphilitische Angina wurde ausgeschlossen. Hoher Blutdruck bestand in 31 Fällen. Um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen, wurden die Krankheitsbilder offen dargelegt, damit man sich von der Gleichheit der Fälle überzeugen könnte. Vernachlässigung dieser Bedingungen haben öfters andere Autoren zu Verwirrungen geführt. Jeder Patient hatte Angina d'effort (Arbeitsangina), charakterisiert durch öftere Anfälle von substernalen Schmerzen, welche sich auf die ganze Brust ausbreiten, die Schmerzen strahlen in die Schultern und in einen oder beide Arme aus, manchmal auch bis in das Kinn. Die Anfälle wurden immer durch Anstrengungen, in vielen Fällen beim Essen oder durch die Defäkation ausgelöst. Die Schmerzen hörten in der Ruhe auf und wenn die auslösenden Anstrengungen aufhörten. Die Anfälle dauerten von 1—60 Minuten, bei 71 Patienten dauerten die Anfälle weniger als 15 Minuten. Ein indifferentes Mittel, Natrium bicarbonium, Plabeco genannt, wurde

unwissentlich gegeben, um Suggestionswirkungen auszuschalten. Die Patienten mußten die Zahl der Fälle angeben, die eine bestimmte Anstrengung in einer bestimmten Zeit auslöste, sowie die Dauer der Anfälle nach angesetzter Ruhe, freiwilliges Aufhören oder Änderungen in der Stärke der Schmerzen und die Neigung zu Perioden von Remissionen. Das Körpergewicht, das Wetter, psychische Einflüsse, interkurrente Krankheiten wurden auch berücksichtigt. Kleine Notizen wurden auf einem besonderen Fragebogen von den Patienten gemacht. Die Patienten wurden angehalten, selbst Protokoll zu führen. Und zwar sollte von jedem Anfall die Dauer des Anfalles und die Natur des auslösenden Momentes notiert werden, auch wenn Ruhe als Behandlung verordnet war. Vor dem Einsetzen dieser Beobachtungen wurden Stärke, Dauer, Häufigkeit des anginösen Anfalles aufgezeichnet. Zwischen Versuchsperioden mit differenten Mitteln wurde Placebo für zwei bis vier Wochen eingeschaltet. Um suggestive Einflüsse auszuschalten, wurden die verschiedenen Mittel soweit wie möglich unwissentlich in Mixturen dargereicht.

Mit einer Ausnahme konnten diese Versuche zeigen, daß ein Zeichen der günstigen Beeinflussung bei jedem Heilmittel eintrat. Mit dem Placebo war verhältnismäßig die gleiche Beeinflussung nachzuweisen. Diese allgemeine Wirksamkeit kann nur dadurch erklärt werden, daß eine Abweichung der Stärke der Symptome bei jedem Patienten mit Angina Pectoris auftritt und damit einen falschen Wert jedem Heilmittel verleiht. Kein Mittel zeigte besondere Vorzüge gegenüber dem anderen. Evans und Hoyle konnten keine der geprüften Präparate für die Dauerbehandlung der Angina Pectoris für alle Patienten empfehlen. Kein Mittel versagte vollständig. Wohl fand man ein Mittel, das bei einem besonderen Fall günstig wirkte. Versuchte man nun dieses Mittel bei einem anderen Patienten, mit gleichen Krankheitssymptomen anzuwenden, so zeigte es nicht die erwartete Wirkung. Nach der Behandlung mit Diuretin, Euphyllin, Natrium nitrit und Erythroltetranitrat waren die Erfolge zum Teil schlechter als ohne Behandlung.

Dieselbe Versuchsanordnung wurde von Evans und Hoyle (25) auch angesetzt zum Studium der Wirksamkeit der Mittel in der Vorbeugung der Anfälle und in der Behandlung des individuellen Anfalls (Tabelle IV). 122 Patienten, darunter 32 mit luetischer Erkrankung wurden in dieser Versuchsreihe geprüft. Die Patienten mußten die prophylaktische Wirkung des Mittels notieren, wenn es unmittelbar oder 5 bis 30 Minuten vor einer Anstrengung, welche sonst einen Schmerz auslöste, genommen wurde. Nitroglyzerin in verschiedenen Formen (Tabletten, 1%ige Alkohollösung, ölige Lösung, Natiros Drogen, Nitrolingual Kapseln, Trinitrin Coffeine), Natrium nitrit, Amyl nitrit, Cognak, Chloroform und Carminativa wurden diesen Untersuchungen unterworfen. Es konnte festgestellt werden, daß Nitroglyzerin in Tablettenform weitaus das beste Mittel

war, vorausgesetzt, daß es vom Munde aus resorbiert wurde. Im Magen ist die Wirkung fast aufgehoben.

Bei 86% (105 von 122) der Patienten stellte sich schnelle und vollkommene, bei 11% (13) der Patienten eine geringe Erleichterung ein. In den Vorbeugungsversuchen fanden 85% (61 von 72) Patienten große Erleichterung und 12,5% (9) Patienten mäßige Erleichterung. Diese Ergebnisse in der günstigen Beeinflussung der Angina Pectoris konnten mit der Dauerbehandlung der Angina Pectoris nicht erzielt werden. Da die Wirkung des Nitroglyzerins eine schnelle, vorübergehende ist, wird es nötig sein, es öfters anzuwenden. Wird ein längerer Gebrauch nicht Schädigungen mit sich führen? Himmelsbach hat einen Fall beschrieben, der gut beeinflußt wurde und keine Schädigungen zeigte, obwohl der Patient für sieben Jahre 80 bis 110 Tabletten per Tag (0,0006 g) nahm. Stein beobachtete einen Fall, der Nitroglyzerin für längere Zeit nahm. Patient, 65 Jahre alt, nahm 4 bis 5 Tabletten von 0,0005 g täglich. Diese Nitroglyzerinmenge nahm er über 20 Jahre bis zu seinem im 85. Lebensjahre erfolgten Tod. Viele Patienten bei den Versuchen von Evans und Hoyle nahmen Nitroglyzerintabletten dauernd monatelang und konnten Anstrengungen leisten, die sie vorher nie gewagt hätten. Schädliche Wirkung wurde nicht beobachtet. Unter Anwendung von Nitroglyzerin konnten 52 von 122 Patienten ihrer täglichen Arbeit nachgehen. Die Darreichung der Nitrite in anderen Formen konnte dieselben Ergebnisse nicht zeigen. Die alkoholische Lösung behob die Anfälle in mehr als der Hälfte ber behandelten Fälle. Ein Nachteil war, daß sie nicht so schnell dargereicht werden konnten. Die ölige Lösung von Nitroglyzerin und die anderen Präparate wie Natriose Droges, Nitrolingual und Conféin Tabletten konnten nicht die günstige Wirkung des Nitroglyzerins erreichen.

Wenn man die Tabelle betrachtet, sieht man, daß neun von dreizehn aktiven Mitteln scheinbar weniger wirksam in Herabsetzung der Zahl der Anfälle waren als Placebo. Es ist sehr bemerkenswert, daß die Placebo-Behandlung bessere Ergebnisse gab, als die meisten der aktiven Mittel und nach der Zusammenstellung von Evans und Hoyle die bessere Form der Behandlung war. Evans und Hoyle haben zwei Möglichkeiten von Fehlerquellen in der Anwendung des Placebo gesucht. Erstens: Placebo wurde als erstes Präparat im Krankenhaus verordnet und dadurch besteht eine Möglichkeit der suggestiven Beeinflussung.

Zweitens: Placebo wurde öfters angewandt als irgendein anderes Mittel und konnte dadurch auch öfter mit natürlichen Remissionen zusammenfallen.

Evans und Hoyle haben ein intensiveres Studium der Behandlung von Angina Pectoris durchgeführt und haben sich, soweit wie möglich, streng an die Gesetze der therapeutischen Untersuchungsmethoden gehalten. Da das Krankheitsbild genau abge-

grenzt war, und nur die Patienten, die in den Rahmen des betreffenden Bildes fielen, zu der Untersuchung zugezogen wurden, war ein wichtiges Moment — die Gleichheit der zu untersuchenedn Fälle erreicht. Die körperlichen und psychischen Momente, wie Körpergewicht, Wetter, unterkurrente Krankheiten, psychische Veränderungen usw. wurden auch in Betracht gezogen und ihre Beeinflussung des Krankheitsbildes im Auge behalten. Obwohl die Versuchsreihe aus 90 bzw. 120 Patienten bestand, war doch die Zahl der Patienten für die einzelnen Präparate ungenügend groß. Einige Mittel, wie Mannitolhexanitrat, Erythroltetranitrat, Phenacetin, Digitalis und Belladonna wurden nur an 20 Patienten oder weniger angewandt. Doch verlieren die Ergebnisse dieser Mittel nicht an Wert, da man sie zahlenmäßig mit den anderen angewandten Mitteln vergleichen kann. War eine längere Vorbeobachtungszeit vorhanden? In den Fällen, wo die Vorbeobachtungszeit mangelhaft war, war die Dauer, die Stärke und die Häufigkeit der Anfälle aufgezeichnet, damit diese im Verlauf der kontrollierten Beobachtung verglichen werden konnten. Auch mußte die Vorbeobachtung darin bestehen, daß bei jedem Patienten sicher anzunehmen war, daß er auf die Anstrengungen wirklich Anfälle bekam. Eine unwissentliche Anordnung dieser Versuche war erstrebt. Die Präparate wurden, wenn möglich in Mixturen dargereicht, um suggestive Beeinflussung durch den Wechsel der Präparate auszuschalten.

Wenn man die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen der anderen Autoren für dieselben Mittel vergleicht, ist man erstaunt über den Unterschied der Resultate. Um ein Beispiel zu nehmen: Guggenheimer fand hervorragende Resultate bei der Behandlung mit Euphyllin. Gilbert und Kerr konnten auch günstige Ergebnisse der Purinbasen nachweisen. Aber Evans und Hoyle konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen, und konnten keinen Vorteil des Euphyllins gegenüber dem indifferenten Mittel, Placebo, finden.

Euphyllin.

| Autor | Zahl der Fälle | Erfolg | Mißerfolg |
|---|---|---|---|
| Guggenheimer | 95 | 90 | 5 |
| Gilbert-Kerr | 43 | 34 | 9 |
| Evans, Hoyle | 37 | 10 | 27 |

Natrium nitrit.

Natrium nitrit wurde in die Behandlung der Angina Pectoris im Jahre 1883 von Mathew Hay (47) eingeführt. Er beschrieb die günstige Wirkung während des Anfalles und als Vorbeugungsmittel bei einem Patienten nach einigen Wochen der Behandlung. Der Patient konnte ohne Schmerzen größere Anstrengungen leisten. W. Collier (48) zitierte einen Fall, wobei die Stärke und die

Häufigkeit der Anfälle erheblich nachließen, aber nicht vollkommen beseitigt waren. R. Simon (49) beschrieb einen Fall, bei dem nach Darreichung von Natrium nitrit die Anfälle aufhörten. Schorp (50) berichtete über sechs Fälle. Die Patienten wurden erheblich gebessert. Wenn die Schmerzen nach Absetzen der Therapie wiederkehrten, pflegten sie bei erneuter Verabreichung von Natrium nitrit wieder prompt zu verschwinden.

Nebenerscheinungen, wie Nausea, Kopfschmerzen, Erbrechen und Syncop wurden beobachtet. Brooks (51) bemerkte, daß die besten Ergebnisse durch lange fortgesetzte Behandlung erlangt werden können. White (52) sah die Unterlegenheit des Natrium nitrit gegenüber Amyl nitrit und Nitroglyzerin, aber empfahl es für die Vorbeugung der Anfälle. Da die Wirkung des Natrium nitrits zu langsam vor sich geht, fand es beschränkte Anwendung bei der Beobachtung der einzelnen Anfälle (25). Evans und Hoyle (Tabelle III und IV) haben die Wirkung des Natriumnitrits geprüft und konnten sie nicht für die Behandlung der Angina Pectoris empfehlen.

## Morphium.

William Heberden (53) führte in seiner Beschreibung der Angina Pectoris als eine selbständige Krankheit die Schmerzen auf einen Krampf zurück, welchen er irgendwohin, aber nicht ins Herz verlegte. Gegen diesen Spasmus richtete er seine Therapie — Opium. Perry (54) empfahl Morphium mit dem Zweck der Beseitigung der häufigen Anfälle. Lothom sagte (55) im Jahre 1846, daß jede andere therapeutische Maßnahme zwecklos sei. T. Schrott (56) wollte es als das beste Mittel erklären, aber er sprach von der Schädigung des Herzens nach längerem Gebrauch. A. Schneider (57) berichtete über die Anwendung von Morphium (Dilaudid) in Verbindung mit Diuretin oder Thiocylon bis zum Aufhören der Anfälle an 30 Kranken mit schwerer Angina Pectoris. Bei sehr schweren Fällen erfolgte zunächst keine Besserung, aber nach einiger Zeit trat eine Wirkung ein. Die Anfälle hörten im allgemeinen nach 10—20 Tagen auf. Da Morphium in Verbindung mit anderen Mitteln gleichzeitig gegeben wurde, kann man die günstige Wirkung nicht dem Morphium zuschreiben. Evans und Hoyle prüften die Wirkung des Morphiums an 48 Patienten und fanden, daß Morphium keinerlei Wert bei der Dauerbehandlung von Angina Pectoris hat. Die fortgesetzte dauernde Behandlung mit Morphium konnte auch die Gefahr der Gewöhnung mit sich bringen.

## Papavarin.

Im Jahre 1923 sah Pal (58) die Linderung des schweren anginösen Anfalls durch intravenöse Anwendung von Papavarin, aber die Wirkung war vorübergehend. J. Boehm (59) hat eine Kombination von Cadechol (ein Kampferderivat) und Papavarin ange-

wandt. Fröhlich und Pollokache (60) haben am Experiment beobachtet, daß die unter Kampfer festgestellte Besserung des Koronarkreislaufes durch Kombination des Kampfer mit Papavarin noch gesteigert wird. Perichol (0.1 Cadechol und 0.003 Papavarin) konnte in allen Fällen der Angina Pectoris einen wesentlichen Rückgang der stenokardischen Anfälle zeigen. In der Mehrzahl der Fälle verschwanden die Anfälle selbst bei Patienten mit sehr gehäuften und heftigen Anfällen vollständig und traten unter Bedingungen, die sonst regelmäßig Anfälle auslösten, nicht mehr auf. Es waren Patienten, die auf die übliche Behandlung wenig reagierten und mit Hilfe von Amylnitrit und Nitroglyzerin unbefriedigende Besserung zeigten. In seltenen Fällen wurden die Behandlung mit Nitroglyzerin unterstützt. In dieser Arbeit fehlten genaue Angaben über die Zahl der behandelten Patienten und die Methoden der therapeutischen Untersuchung. Eine therapeutische Arbeit ist fast wertlos, wenn keine zahlenmäßige Zusammenstellung der Ergebnisse stattgefunden hat.

### Belladenal.

Rodewyk (61) hat die Angina Pectoris mit Belladenal behandelt. Belladenal besteht aus Phenylaethylbarbitursäure 0.05 und Bellafolin 0,00025 pro Tablette. Es zeigt eine sedative und antispastische Wirkung, besonders auf den Vagus, der ja die Konstriktoren der Kranzgefäße in einem Dauertonus hält (Rein). 64 Patienten zeigten anginöse Beschwerden. Alle waren jenseits des 50. Lebensjahres. In fast ⅓ der Fälle hatten früher schwere bis schwerste Angina Pectoris-Anfälle bestanden, die sich zum Teil ziemlich rasch folgten.

47 (70%) der Fälle konnten vier bis fünf Monate nachbeobachtet werden und blieben während dieser Zeit frei. In sechs (10%) der Fälle versagte die Therapie, ohne erkennbare Ursache. Gewöhnung trat nicht ein, Schädigung auch nicht. Belladenal wurde ausschließlich zur Verhütung weiterer Anfälle empfohlen. Rodewyk hatte einige wichtige Momente für eine therapeutische Untersuchung entweder vergessen oder nicht erwähnt: War eine Gleichheit der Fälle vorhanden? Bestand eine unwissentliche Anordnung? Wurden körperliche und psychische Mitursachen berücksichtigt in der Beurteilung der Erfolge? Diese wichtigen Fragen kann man nicht beantworten, da Rodewyk lediglich auf seine erzielten Resultate hinweist. Obwohl seine Ergebnisse und Zahl der Patienten wertvoll sein konnten, verliert die Arbeit wegen Mangel an therapeutischen Untersuchungsmaßnahmen viel an Wert.

### Benzylpräparate.

Babcock wandte Benzylbenzoat bei 20 Patienten an, die an typischer Angina Pectoris litten. Er konnte eine deutliche Besserung bei sechs Fällen sehen, so daß ihm tägliche Anwendung des Mittels auf Monate gerechtfertigt erscheint. Eine syphilitische Aor-

titis zeigte eine Verschlimmerung. Herabsetzung des Blutdruckes bei Hypertonie war nicht nachweisbar. Schädliche Folgen wurden nicht beobachtet. Obwohl eine Besserung nur in 30% seiner Fälle sich zeigte, kommt Babcock (62) unberechtigterweise zu dem Schluß, daß das Mittel wirksam zu sein scheint, in allen Fällen, bei denen vaskuläre Spannung oder Spasmen einen solchen Grad von intraaortischem Druck erzeugen, daß die sensiblen Nervenendigungen, welche sich reichlich in der Aortawand befinden, erregt werden (Allbutts Theorie). Die Zahl der behandelten Fälle sowie seine Ergebnisse kann man schlecht verwerten wegen ungenügender Berücksichtigung der therapeutischen Untersuchungsmethoden.

Perlman (63) teilte in seiner Untersuchung über Betilon, ein Benzylpräparat, seine Fälle in vor- und nichtbehandelte Fälle und in diejenigen mit oder ohne Hypertonie ein. Elf Fälle wurden beobachtet und behandelt. Sieben davon sind vorher erfolglos behandelt worden. Fünf wurden bedeutend gebessert, einer war refraktär, ein Patient mit Blutdruck von 240/100, starb an einer Apoplexie.

Vier Patienten sind vorher nicht behandelt worden. Drei wurden von Anfällen und Schmerzen befreit, sie hatten Anfälle nur für wenige Monate. Ein Fall wurde nicht beeinflußt, reagierte auch nicht auf andere Medikamente. WaR. — Perlman hatte eine andere Vergleichsgrundlage aufgestellt, d. h. er vergleicht vorbehandelte und nicht vorbehandelte Fälle. Doch war die Zahl der Fälle in beiden Gruppen zu klein, um wertvolle Schlüsse zu erlauben.

### Harmolhydrochlorid und O.N. Propylharmol: Lactate.

Harmol und seine Derivate stammen aus Harmin, ein Alkaloid, das aus dem Samen dem Peganum Harmola gewonnen wird, zeigt eine starke dilatatorische Wirkung auf die Koronararterien von Versuchstieren (72). Die Beurteilung eines Mittels in der Dauerbehandlung der Angina Pectoris ist außerordentlich schwer vom experimentellen Standpunkt aus. Die Häufigkeit der auftretenden Anfälle ist nicht nur von Stimmungswechsel und Temperatureinwirkungen und anderen äußeren Faktoren abhängig, sondern bei demselben Patient unter ganz gleichmäßigen Verhältnissen kann die Zahl der täglichen Anfälle große Verschiedenheiten zeigen, es ist oft unmöglich, eine wissenschaftliche Beobachtung unter Ausschaltung dieser Fehlerquellen anzustellen (64). Ein Patient hat während einer Kontrollperiode von 21 Tagen acht Anfälle, während einer anderen Periode von 27 Tagen kamen 67 Anfälle vor. Patienten, bei denen die Krankheit gleichmäßig verläuft ohne irgendeine Abweichung können gleichmäßige therapeutische Ergebnisse geben. Bramwell, Campbell und Evans (64) haben 41 Fälle von Angina Pectoris mit Harmol behandelt. Nur in sieben Fällen konnte

eine Besserung erzeugt werden. Die einzigen Mittel, die eine Herabsetzung der großen Zahl der Anfälle verursachen können, scheinen die Bromide, Chloral, Opiumderivate und Phenacitin zu sein. Wie die letztgenannten Mittel ihre Wirkung ausüben oder ob therapeutische Untersuchungen dieser Mittel stattgefunden haben, haben die Autoren nicht bekannt gegeben. Ich glaube, die Arbeit von Evans und Hoyle (34) ist in Betracht gezogen worden. Von 20 mit O. N. Propylharmol Lactat behandelten Patienten, konnten nur 4 eine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes zeigen. Schwere Fälle blieben refraktär. Evans und Hoyle behandelten in ihrer Versuchsanordnung (s. o.) sieben Patienten mit O. N. Propylharmol Lactate. Fünf zeigten keine Beeinflussung, zwei sogar Verschlimmerung. Von 25 Patienten, unter denen zwei Luetiker waren, trat nach Behandlung eine mäßige Erleichterung bei sechs Patienten ein, neun blieben unbeeinflußt und zehn zeigten Verschlimmerung. Diese Versuche sind nach der Versuchsanordnung von Evans und Hoyle durchgeführt worden, und da die Ergebnisse so schlecht ausfielen, sind die Präparate Harmol und O. N. Propylharmol Lactat nicht für die Behandlung der Angina Pectoris zu empfehlen.

### Magnesium.

Martin Bandman (65) konnte eine gefäßerweiternde Wirkung des Magnesiums nachweisen. Bei Angina Pectoris soll eine Senkung des Kalk- und Zunahme des Kaliumspiegels im Blut feststellbar sein. Magnesium und Kalk verhalten sich gleichsinnig in den Koronargefäßen. Durch Calcium verursachte Krämpfe der Koronargefäße können durch Magnesiumsalze behoben werden, so daß eine normale Blutdurchströmung des Herzens möglich wird. Diejenigen Fälle wurden einer Magnesiumtherapie unterworfen, bei denen Medikamente, wie das Theominal oder Diuretin versagten oder nur kurzdauernde Besserungen zeigten und diejenigen Fälle, die erfolglos mit Organpräparaten (Lacarnol, Eutonon) behandelt wurden. Patienten mit oder ohne Hypertonie, mit intaktem Kreislauf und mit Zeichen einer Kreislaufdekompensation wurden behandelt

50 Patienten kamen in diese Behandlung und waren zum Teil zwei Jahre in Beobachtung. 29 Fälle zeigten eine weitgehende Besserung der anginösen Beschwerden und eine Verminderung der Anfallshäufigkeit.

8 Fälle zeigten vorübergehende Besserung. 12 Fälle versagten bei dieser Therapie. Das Verhalten der Wirkung des Magnesiums gegenüber dem Blutdruck kann man in folgenden Ergebnissen sehen:

23 Fälle mit erhöhtem Blutdruck:
19 Fälle (87%) Besserung,
3 Fälle Linderung,
1 Fall war refraktär.

27 Fälle mit normalem Blutdruck:
11 Fälle (41%) Besserung,
5 Fälle Linderung,
11 Fälle bleiben refraktär.

Die Fehlerquellen, denen die Beurteilung eines therapeutischen Erfolges gegenüber dem nur subjektiv erfaßbaren Schmerzsymptom ausgesetzt sind, dürfen durchaus nicht verkannt werden (Bandman). In den meisten der oben genannten Fällen blieb der Erfolg monatelang über die Beendigung der Kur hinaus bestehen. Auf die Auswahl der Patienten durfte die spezielle Ursache der anginösen Beschwerden von vornherein keinen Einfluß nehmen, wenn ein Magnesiumeffekt die Wirkung auf den einheitlich verstandenen Schmerztyp selbst zu erproben stand. Ein Unterschied zwischen Kranken mit organisch bedingter Pathogenese (Mesaortitis luica, Aortenschlerose, Koronarschlerose) und solchen, bei denen die Ätiologie nicht zu sichern war, wurde daher nicht gemacht. Während der Magnesiumbehandlung wurden Medikamente sonst nicht verabfolgt und auch Heilmaßnahmen anderer Art, etwa besondere Diätvorschriften, nicht getroffen. Bandman berücksichtigte lediglich die Beeinflussung des Schmerzes, ohne die auslösenden Momente oder Ursachen in Betracht zu ziehen. Solche Untersuchungen mußten Fehlerquellen in sich tragen, da durch die Verschiedenheit der Entstehung des Schmerzes die Magnesiumwirkung wahrscheinlich beeinflußt wird. Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Einwirkung auf einen Faktor, nämlich die Blutdruckerhöhung. Deshalb könnte man eine Änderung der Resultate erwarten, wären die Ursachen und auslösenden Faktoren nicht außer Betracht gelassen.

### Aminosäuren.

In Frankreich ist der Versuch gemacht worden, die Angina Pectoris mit Aminosäuren zu behandeln. Verau und Nantes (66) haben eine intravenöse Injektion von 4prozentiger Lösung Tryptophan mit 2% Histidin angewandt. Bei 10 Fällen wurde eine sehr gute Schmerzlinderung erzielt. Manchmal verschwanden die Schmerzen bereits einige Stunden nach der ersten Injektion und blieben nach wenigen Tagen ganz weg. Bei anderen kam es wenigstens zu einer Linderung der Schmerzen, welche nach einem gewissen Intervall wieder sich einstellten, so daß eine zweite Serie von Injektionen notwendig war. Halbron, Levor und Dartigneu (67) konnten bei der Anwendung dieser Aminosäurelösung eine Senkung des Blutdruckes, eine Änderung der Pulsfrequenz und eine lokale Hautrötung feststellen. Acht Patienten wurden behandelt. Bei der Mehrzahl der Kranken hörten die Schmerzen nach vier bis fünf Tagen der Behandlung auf, bei den anderen wurden die Anfälle wesentlich gemildert. Bei diesen Versuchen war die Zahl der behandelten Patienten ungenügend für wissenschaftliche Untersuchungen. Auch fehlten nähere Angaben über die Methoden der Versuchsanord-

nung. In einer wissenschaftlichen Beschreibung ist es fast wertlos, unbestimmte Angaben, wie sie das Wort „Mehrzahl" mit sich bringt, zu machen.

### Jod.

Lion, Rondel und Racine (68) versuchten mit der intravenösen Injektion von großen Jodmengen die anginösen Beschwerden zu beseitigen. 17 Patienten wurden mit Jodnatrium-Verbindungen behandelt. Sechs Fälle zeigten eine deutliche Besserung, neun Fälle zeigten geringe Beeinflussung und zwei Fälle waren refraktär. Gée (69) und Guyot (70) sahen auch günstige Wirkung des Jodes. Huchard (71) hat eine mit 1—3 g täglich für längere Zeit durchgeführte Behandlung empfohlen. Er hat 80 Fälle behandelt — 43 wurden so günstig beeinflußt, daß die Anfälle für 18 Monate und länger aufhörten, 22 Fälle zeigten eine Besserung und 15 starben während der Untersuchungszeit. Die Untersuchungsmethoden sind nicht erwähnt.

### Strophantin.

Edens (74) kam zu dem Schluß, daß die Anfälle von Angina Pectoris auf dem dauernden oder vorübergehenden Verschluß einer Kranzarterie oder einer Kranzarteriensatzes beruhen. Nicht jeder Verschluß macht eine Angina Pectoris, es muß deshalb zu dem Verschluß noch etwas hinzukommen. Da Gefäßschmerzen an die Gefäßwandnerven gebunden sind, so ist für die Schmerzen bei Angina Pectoris eine besondere Reizbarkeit der Gefäßwandnerven anzunehmen, die unmittelbare oder mittelbare Folge einer Sklerose des Gefäßes sein kann. Daneben spielt eine Erhöhung der allgemeinen Schmerzempfindlichkeit mit. Damit die auslösenden Reize eine Kranzarterienverengerung hervorrufen können, muß eine Anfallsbereitschaft bestehen. Die Ursachen der Anfallsbereitschaft decken sich mit den Bedingungen, die dafür verantwortlich sind, daß der Verschluß einer Kranzarterie oder eines Astes zum Bild der Angina Pectoris führt. Dagegen richtet er seine Therapie: Strophantin. 230 Fälle, darunter 52 mit ausgesprochenen Infarkten, von denen wiederum 10 frisch zur Behandlung kamen, wurden beobachtet.

90 Fälle wurden mit Strophantin behandelt; es mußte, aber nicht immer, 0,05—0,1 Euphyllin dem Strophantin beigegeben werden. Wahrscheinlich wirkt nach Edens das Strophantin durch die Besserung der Kranzgefäßdurchblutung, der Ausdehnung des Herzinfarktes und der Entstehung von Kammerextrasystolen entgegen und hilft dem Herz die kritische Zeit zu überwinden. Die Anfälle wurden leichter, seltener und hörten vielfach ganz auf. Gerade in schweren Fällen soll Strophantin gegeben werden. Die günstige Wirkung des Strophantins beweist die Richtigkeit der Auffassung, daß die Herzschwäche eine wesentliche Ursache der Anfallsbereitschaft ist. Die Fälle zeigen, daß nicht die Herzschwäche die Angina Pectoris macht, sondern die Wirkung der Herzschwäche auf krankhaft

reizbaren Kranzarterien oder Ästen beruht. Edens berichtet in dieser Arbeit nur über seine behandelten Fälle, ohne seine Erfolge oder Mißerfolge zahlenmäßig zu betrachten. Der Hauptwert wurde auf die Wirkungsweise des Strophantins gelegt.

Auf Grund von Erfahrungen an mehreren Fällen von Koronarsklerose mit Hochdruck konnte Gotsch (88) auf den günstigen Erfolg der Strophantintherapie hinweisen.

Zimmermann (96) behandelte 66 Patienten mit Strophantin. Bei 14 von diesen lagen frische oder ältere Herzinfarkte vor. Das Strophantin wurde in der Form von Spritzen verabreicht, mit 0,05—0,1 Euphyllin oder mit $^1/_{10}$ ccm Cardiazol, oder 5—10 ccm Afenil. Er sagt, daß solche Beimischungen unwesentlich zu sein schienen. Aber dem Euphyllin selber wird eine günstige Beeinflussung des anginösen Anfalls zugesprochen. Es ist falsch, die Beeinflussung des Euphyllins, wenn mit Strophantin verabreicht, zu unterschätzen. Ein Fall war für ein Jahr beschwerdenfrei. Da die Art und Methode der Untersuchung nicht beschrieben worden ist, kann man diese Ergebnisse sehr schwer verwerten.

### Traubenzucker-Behandlung.

Hassenkamp (89) betonte die fundamentale Bedeutung des Traubenzuckers für jegliche Muskeltätigkeit und so auch für den Herzmuskel. Der intravenös zugeführte Traubenzucker kann einmal direkt auf den Herzmuskel wirken, zum anderen Mal im Sinne einer Reiztherapie, die Leber zu vermehrter Ausscheidung von Dextrose in das Blut anregen. Die hypertonische Lösung wirkt spasmolytisch auf die verengten Kranzgefäße. Auch spielen osmotische Vorgänge eine Rolle.

### Hypocortin.

Adler (90) behandelte Kranke, die nicht auf Organpräparate und andere Mittel reagierten, mit einem Organpräparat, welches aus der Nebennierenrinde und Hypophyse stammte (Hypocortin). Die Wirkung war verblüffend bei den Fällen, die gegen andere Mittel resistent waren. Die Behandlung soll für 4—6 Wochen durchgeführt werden. Hypocortin ist auch für die Prophylaxe zu empfehlen. Die Wirkungsweise: es handelt sich um einen mäßigen Effekt des Cholins, das sich in der Rinde findet und durch die Ausschaltung des Adrenalins wirkt.

### Corydalon.

Treupel (91) hat ein Präparat, bestehend aus 0,3 Phenacetin, 0,2 Coffein natrium benzoat und 0,1 Extractum Belladonna angewandt. Er verfügt über 250 Einzelbeobachtungen. Die Behandlung besteht beim Einsetzen eines Anfalls zunächst im Abwarten der Wirkung von absoluter Ruhe. Wenn der Anfall nicht langsam abklingt, zwei Tabletten Nitroglyzerin 0,0005 und gleichzeitig zwei Corydalontabletten.

Nitroglyzerin kupiert den Anfall sofort. Unter Corydalon hält die Wirkung für 10—25 Stunden an. In dieser Beobachtungsmethode ist es zweifelhaft, ob die Wirkung dem Corydalon zugeschrieben werden kann. Sobald der akute Anfall durch das Nitroglyzerin kupiert wird, ist es nicht notwendig, noch ein Präparat anzuwenden. In der Prüfung eines Mittels oder wenn eine beeinflussende Wirkung einem Mittel zugeschrieben werden soll, muß das Mittel an und für sich allein gegeben werden und keine anderen differenten Mittel, wie Nitroglyzerin zu derselben Zeit angewandt werden.

Schwab und Zwecken (92) haben Corydalon bei 15 Patienten mit Angina Pectoris Vera angewandt. Drei Fälle, bei denen eine Aortitis luetica bestand, war kein Erfolg zu erzielen. Bei den anderen 12, deren Angina Pectoris auf arteriosklerotischer Basis beruht, trat eine deutliche Besserung der Beschwerden ein. In einigen Fällen konnte ein zeitweiliges Ausbleiben der Anfälle erzielt werden. In anderen dagegen, bei denen sich noch eine psychogene Komponente hinzugesellte (Angst vor dem Anfall) wurde die Behandlung mit Tinctura valeriana kombiniert. Keine Nebenerscheinungen. In diesem Fall, wie an vielen anderen Stellen, wo die Wirkungsweise eines Mittels auf eine Reihe von Patienten angegeben wird, ist es zweifelhaft, ob Maßnahmen für die Durchführung einer therapeutischen Untersuchung im Auge gehalten worden sind. Es ist auch zweifelhaft, ob andere Momente, welche das Krankheitsbild beeinflussen könnten, in Betracht gezogen worden sind. Deswegen verlieren solche Arbeiten und Ergebnisse sehr viel an Wert.

### Atropin.

Die Untersuchungen von v. Anrep und Segall sowie Rein haben scheinbar endgültig die Tatsache ergeben, daß der Vagus die Kranzgefäße verengt. Rein fand in Übereinstimmung damit, daß sich die Koronardurchblutung beim Hund unter Atropinwirkung um 65% des Normalwertes steigerte. Es gibt kein Mittel, das auch nur angenähert mit gleicher Sicherheit zu einer Erweiterung der Koronargefäße führt. Die auf Amylnitrat zustande kommende Dilatation ist nicht entfernt damit zu vergleichen. Die zwei wichtigsten Atropinwirkungen auf das Herz, Erweiterung der Koronargefäße und Frequenzsteigerung wirken auch in Bezug auf die Relation: Sauerstoffbedürfnis und Sauerstoffzufuhr einander entgegengesetzt. Scherf und Schnabel (93) haben für die Atropinmedikation folgende Einschränkungen geltend gemacht: erstens darf keine stärkere organische Stenose der Koronargefäße vorhanden sein (luetische oder arteriosclerotische Gefäßveränderungen), zweitens die Frequenzsteigerung darf nach der Atropininjektion keinen beträchtlichen Grad erreichen. Bei Vorhandensein dieser zwei Faktoren soll Atropin nicht angewandt werden, da schwere anginöse Schmerzen mit den entsprechenden elektrokardiographischen Veränderungen ausgelöst werden können. In allen Fällen hörte der Schmerz, der nach Atropininjektion aufgetreten war, nach der Darreichung 3 bis

5 gtt. einer 1%igen Nitroglyzerinlösung sofort auf, und auch die Veränderungen im Elektrokardiogramm konnten auf diese Weise zur Norm zurückgeführt werden. Man muß annehmen, daß die Nitrite nicht etwa durch die Vermehrung der absoluten Durchblutungsgröße des Herzens, sondern durch Erweiterung der peripherstен Gefäße eine bessere Kapillarisierung des Herzmuskels im Sinne Eppingers bewirken. Auf Grund der beschriebenen Tatsachen ist beim Gebrauch frequenzbeschleunigender Mittel bei Angina Pectoris größte Vorsicht geboten. Der Gebrauch kleinerer Atropinmengen per Os, welche keine starke Fequenzbeschleunigung herbeiführen, ist nach den vorhergehenden klinischen und experimentellen Erfahrungen vollständig berechtigt und zu empfehlen.

### Muskeladenosin-Phosphorsäure.

Tiemann (94) nimmt an, daß das wirksame Prinzip der Muskelextrakte die Adenosin-Phosphorsäure ist und als Lacarnol in den Handel kommt. Schüler (80) bemerkte auch, daß die reine Adenosin-Phosphorsäure als wirksamer Bestandteil der kreislaufwirksamen Organextrakte bei manchen Fällen von Angina Pectoris Gutes leistet. Sommer (98) behandelte 35 Patienten mit Muskeladenosin-Phosphorsäure. Sie ist nur dann indiziert, wenn für die Angina Pectoris keine eindeutigen reflexogenen mechanismen zu eruieren sind wie bei Koronarsklerose. Im Anfall wird sie intravenös plus Traubenzucker injiziert. Es soll nicht verkannt werden, daß Traubenzucker allein von guter Wirkung sein kann. Dietrich und Schiegk (99) konnten mit Hilfe der Rein'schen Stromuhr beim Hund nach intramuskulärer Injektion von M.A.P. eine etwa eine Stunde währende gesteigerte Durchblutung beobachten. Die Hebung der Herzkraft spielt bei der Angina Pectoris sicher eine große Rolle. In drei Fällen konnten die Verfasser einen therapeutischen Effekt der M.A.P. feststellen, wo auf Grund der Elektrokardiogramme die Diagnose auf eine erhebliche Koronarsklerose gestellt worden war.

### Zusammenfassung.

Obwohl eine große Reihe von therapeutischen Mitteln für die Behandlung der Angina Pectoris empfohlen worden ist, konnte kein Mittel außer Nitroglyzerin eine bedeutende Rolle in der Linderung bei diesem schmerzhaften Zustand spielen. Präparate von verschiedenen chemischen und pharmakologischen Zusammensetzungen wanderten in die Hände des Arztes. Der Arzt steht immer noch vor der Frage, welches Mittel soll ich anwenden? Die therapeutischen Arbeiten sprechen mit wenigen Ausnahmen vor der ausgezeichneten Wirkung dieses oder jenes Präparates. Kein Mittel, außer Nitroglyzerin zeigte besondere Vorzüge gegenüber den anderen. Kein Mittel „versagte" vollständig. Wohl fand man ein Mittel, das bei einem besonderen Fall günstig wirkte. Versuchte man nun

dieses Mittel bei anderen Patienten, so zeigte es nicht die erwartete Wirkung. In der Beurteilung und Bedeutung der Arbeiten über die verschiedenen Präparate findet man einen erstaunlich großen Mangel an wissenschaftlichen und beweiskrätigen Untersuchungsmethoden. Sobald man die Ergebnisse vieler Arbeiten einer strengen Kritik unterwirft, zeigt sich ihr geringer Wert, sie halten dieser Kritik nicht stand. Natürlich ist es schwer, eine Krankheit, bei der man nur oder fast nur auf subjektive Symptome angewiesen ist, therapeutisch zu untersuchen. Diese Schwierigkeit kann man umgehen, wenn man die Untersuchungen unter Berücksichtigung einer bestimmten Reihe von Forderungen oder Gesetzen durchführt. Da die Angina Pectoris ihren Ursprung verschiedenen Ursachen zu verdanken hat (organischen und funktionellen Veränderungen) wird man auf Schwierigkeiten stoßen, wenn man diese verschiedenen Momente mit denselben Mitteln beeinflussen will. Man kann eine Erklärung für den Unterschied in den Ergebnissen bei der Anwendung derselben Mittel in dieser Verschiedenheit der Veränderungen der Koronargefäße suchen. Wenn man die Ergebnisse von Martini, Evans und Hoyle, Hubert und Gilbert und Kerr mit denen von anderen Autoren vergleicht, sieht man die Verschiedenheit der Wirksamkeit der einzelnen Mittel. Die Arbeiten der oben genannten Autoren sind unter genauen therapeutischen Untersuchungsmaßnahmen durchgeführt worden und als zuverlässig zu bezeichnen. Hier wurden nicht einzelne Mittel untersucht, sondern verschiedene Mittel, die schon vorher von anderen Autoren geprüft und empfohlen worden waren, auf ihre Wirksamkeit hin in größeren Versuchsreihen und vor allem auch mit indifferenten Mitteln und mit solcher bekannter Wirksamkeit verglichen. Martini sowohl wie Evans und Hoyle konnten keins der untersuchten Mittel für die Behandlung der Angina Pectoris empfehlen. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Arbeiten von anderen Autoren.

---

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. P. Martini für die Überlassung des Themas und die vielfache Unterstützung zu danken.

## Literatur.


1. Danielopolu: Zeitschr. für klinische Medizin. 107.
2. Pulley, W. J.: New York, Medical Journal. Bd. 98. 19. 1913.
3. Schnetzenmayr: Klinische Wochenschrift. S. 346. 1932. I.
4. Askanazy: Archiv für klinische Medizin. 56. 1895.
5. Breuer: Münch. Med. Wochenschrift. S. 1605. 1902. II.
6. Askanazy: Münch. Med. Wochenschrift. S. 967. 1922. I.
7. Willius, F. A.: College Papers of the Mayo Clinic. S. 670. 1926.
8. Reitman: Wien. Med. Wochenschrift. S. 149. 1928. I.
9. Atzler u. Frank: zitiert nach Guggenheimer.
10. Guggenheim: Über Kreislaufstörung und ihre Behandlung. Berlin 1928.
11. Musser, J. H.: Journ. of. Am. Med. Ass. S. 1242. 91. 1928.
12. Gilbert u. Kerr: Journ. of Am. Med. S. 201. 92. 1929.
13. Guggenheim: Therapeutische Halbmonatsschrift. S. 570. 1931.
14. Zuelzer: Med. Kl. S. 695. 1930.
15. Boden: Deutsche Med. Wochenschr. S. 755. 1931. I.
16. Bruchholz, B.: Deutsche Med. Wochenschr. S. 188. 1931. I.
17. Stepp, W.: Deutsche Med. Wochenschr. S. 759. 1931. I.
18. Hubert: Fortschr. d. Therapie. S. 446. 1931.
19. Fahrenkampf: Med. Klin. S. 334. 1929. I.
20. Fleischmann: Deutsche Med. Wochenschr. S. 754. 762. 1931. I.
21. Van den Velden: Deutsche Med. Wochenschr. S. 760. 1931. I.
22. Neilsen, O. J.: Ugeskr. f. Loey. Copenh. S. 240. 1931.
23. Göhl: Münch. Med. Wochenschr. S. 1514. 1930. II.
24. Evans u. Hoyle: Quarterly Journ. of Med. M. S. 2. S. 311. 1933.
25. Evans u. Hoyle: Quarterly J. of Med. M. S. 3. S. 105. 1934.
26. P. Martini: Dtsch. Med. Wochenschr. S. 571. 1932.
27. Schwartzmann: Zeitschrift für Kreislaufforschung.
28. Evans u. Hoyle: Lancet. S. 567. 1934.
29. Schwartzmann: Münch. Med. Wochenschr. S. 2224. 1930. I.
30. Schwartzmann: Münch. Med. Wochenschr. S. 579. 1930. I.
31. Schwartzmann: Münch. Med. Wochenschr. S. 1793. 1929. II.
32. Korach: Münch. Med. Wochenschr. 1931.
33. Zachariae: Therapie der Gegenwart. S. 331. 1931.
34. Borgord: Therapie der Gegenwart. S. 429. 1934.
35. Tiemann: Dtsch. Med. Wochenschr. S. 609. 1934. I.
36. Vaquez-Geroux-Kisthinios: Fortschritte der Therapie. 1930.
37. Nuzum u. Elliot: Archives of int. Med. S. 1067. 1932.
38. Lauder Brunton: Lancet. S. 97. 1867.
39. Yeo u. Gibson: Practioner S. 241. 1891.
40. Green: Diseases of the Heart and Aorta. 1898.
41. Allbutt: Diseases the Arteries and Ap. 1915.
42. Leech: Pharmocologic Action of Nitrites and allied coumpounds. 1902.
43. Ingols u. Meeker: J. of Am. Med. Ass. S. 297. 1928.
44. Romberg: Münch. Med. Wochenschr. S. 297. 1929.
45. Thomas Lewis: Archives of Int. Med. S. 713. 1932.
46. Burgess, C. M.: Annals of Int. Med. S. 446. 1931.
47. Mathew Hay: Practitioner. 1883.
48. W. Collier: Lancet. 1883.
49. R. M. Simon: Bermington Med. Review. 1885.
50. G. Schorp: Practitionier. 1894.
51. Brooks: Angina Pectoris. London. 1930.
52. P. D. White: Heart Diseases N. Y. 1931.
53. Kahn: Fortschritt der Therapie. S. 545. 1930.
54. C. M. Perry:
55. Latham: Lect. on Med. in relat. to Heart. 1846.
56. T. Schott: Lancet. 1900.
57. A. Schneider: Therapie der Gegenwart. 1930.
58. J. Pal: Wien. Arch. d. inn. Med. S. 153. 1923.

59. Boehm: M. Med. Woch. S. 106. 1931.
60. Fröhling u. Pollokache: zitiert nach Boehm. 59.
61. Rodewyk: Münch. Med. Wochenschr. S. 1638. 1933. II.
62. Babcock: J. Am. Med. Ass. S. 193. 1924.
63. Perlmann: Med. Kl. S. 221. 1928. I.
64. Bromwell, Campbell and Evans: Lancet. S. 69. 1933. II.
65. M. Bandman: Zeitschr. f. klin. Med. S. 1. 1932.
66. Veran-Nantes: Pres. Med. 24. 1934.
67. Halborm, Lion: Pres. Med. 41. S. 1585. 1923.
68. Lion, Rondel u. Racine: Bull. Soc. Med. Hop. Paris, III. 47. S. 1175.
69. Gée: Du diagnostic et traitment du Coeur. S. 336. 1931.
70. Gugot: Bull. Soc. Med. Paris. S. 162. 1887.
71. Huchard: Bull. Soc. Med. Paris. S. 146. 1887.
72. Gumm: Quarterly Journ. of Pharmocology. S. 297. 1932.
73. Wolffe, Finalay and Dessen: Annals of Int. Med. 625—42. 1931.
74. Edens: Münch. Med. Wochenschr. 1934. II.
75. Guggenheimer u. Sassa: Kong. f. Inn. Med. S. 101. 1923.
76. Krayer: Kong. f. Inn. Med. S. 237—315. 1931.
77. Rein: Kong. f. Inn. Med. S. 237—315. 1931.
78. Hochrein: Kong. f. Inn. Med. S. 237—315. 1931.
79. Hering: Kong. f. Inn. Med. S. 237—315. 1931.
80. Schüler: Münch. med. Wchschr. S. 537. 1935. I.
81. Schretzenmayr: Kong. f. Inn. Med. S. 755. 1932.
82. Kisch, Wien, Morchard: Kl. Wchschr. S. 1165. 1935. II.
83. Lauber u. Schalderer: Kong. f. Inn. Med. 1931.
84. Dietrich: Kong. f. Inn. Med. S. 575. 1932.
85. Kahn: Kong. f. Inn. Med. S. 237—315. 1931.
86. Hesse: Kong. f. Inn. Med S. 334—353. 1931.
87. Hofbauer: Kong. f. Inn. Med. S. 334—353. 1931.
88. Gotsch: Klin. Wschr. S. 1375. 1930. II.
89. Hassenkamp: Kong. f. Inn. Med. S. 339—53. 1931.
90. Adler: Kong. f. Inn. Med. S. 339—353. 1931.
91. Treupel: Dtsch. Med. Wchschr. S. 702. 1926.
92. Schwab u. Zechen: Therapie der Gegenwart. S. 750. 1934.
93. Scherf u. Schnabel: Klinische Wochenschr. S. 1347. 1934. II.
94. Tiemann: Klin. Wochenschr. S. 353. 1931.
95. Zuelzer: Kong. f. Inn. Med. S. 339—56. 1931.
96. Zimmermann: Münch. Med. Wochschr. S. 386. 1935. I.
97. Schmidt: Med. Kl. S. 1213. 1930. I.
98. Sommer: Münch. Med. Wochschr. S. 792. 1935. I.
99. Dietrich u. Schwiegk: nach Sommer zitiert (98).
100. Bohnenkamp: Kong. f. Inn. Med. S. 339—353. 1931.

## Lebenslauf.

Ich, Morris Schwartz, bin geboren am 26. September 1910 als Sohn des Kaufmanns Louis Schwartz in New York, U.S.A. Ich besuchte bis 1924 die Grundschule in Brooklyn und dann The Boys' High School, wo ich im Jahre 1928 die Reifeprüfung ablegte. Von Februar 1928 bis Januar 1931 besuchte ich die Long Island University zu Brooklyn. Im Februar 1931 kam ich nach Deutschland und setzte mein Studium in Berlin fort. Meine vorklinischen Semester verbrachte ich in Berlin, Freiburg und Gießen. Hier bestand ich zu Ende des Wintersemesters 1932/33 die ärztliche Vorprüfung. Von den klinischen Semestern war ich ein Semester in Gießen und die letzten in Bonn.